

MUISTISAIRAUKSIEN TUNNISTAMINEN JA HOITO

LK Lauri Aitokari ja LK Sakari Vähä-Tuisku
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Maaliskuu 2017

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Virtuaalipotilashanke

AITOKARI LAURI ja VÄHÄ-TUISKU SAKARI: ALZHEIMERIN TAUDIN TUNNISTAMINEN JA HOITO

Kirjallinen työ, 57 s.
Ohjaaja: Marja-Liisa Sumelahti, neurol.el, Dos

Toukokuu 2016

Avainsanat: muistisairaudet, diagnostiikka, käytösoireet, MMSE, CERAD

Tässä syventävien opintojen kirjallisessa työssä selvitetään kirjallisuuden pohjalta Alzheimerin taudin patogeneesiä, perinnöllisyyttä, diagnostiikkaa sekä hoitoa. Aluksi käsitellään muistioireiden epidemiologiaa, minkä jälkeen keskitytään tarkemmin Alzheimerin tautiin osa-alueittain. Teksti on rakennettu niin, että aluksi avataan Alzheimerin tautiin johtavat hermostomuutokset, minkä pohjalta riskitekijöitä, perinnöllisyyttä, diagnostiikkaa ja hoitoa on helpompi ymmärtää. Muita neurodegeneratiivisia muistisairauksia käsitellään tekstissä lähinnä erotusdiagnostisesti.

Alzheimerpotilaan tutkimista käydään tekstissä läpi aina perusterveydenhuollon ensitapaamisesta erikoissairaanhoidon jatkotutkimuksiin, sekä selvennetään mitä löydöksiä eri tutkimusmenetelmillä voidaan saada. Alzheimerin tautia – kuten muitakin muistisairauksia – epäiltäessä ensisijaisia diagnostisia työkaluja ovat muistikyselyt sekä muistitestit, kuten MMSE eli Mini-Mental State Examination. MMSE sekä muita muistitutkimuksia käsitellään omissa kappaleissaan. Myös laboratoriolöydökset ja kuvantaminen käydään läpi.

Alzheimerin tauti ja erotusdiagnostiikka –kappaleessa käydään lyhyesti läpi muita muistisairauksia, ja verrataan näiden tautien oirekuvaa Alzheimerin tautiin. Kappaleessa käydään myös läpi Alzheimerin tautiin liittyviä käytösoireita.

Muistisairauksien hoito –luku käsittelee erityisesti Alzheimerin tautiin käytettyjen yleisimpien lääkkeiden farmakokinetiikkaa, annostusta, sekä yhteis- ja haittavaikutuksia pääpiirteittäin. Samassa luvussa käsitellään myös Alzheimerin tautiin liittyvien käytösoireiden lääkkeellistä & lääkkeetöntä hoitoa. On kuitenkin muistettava, että lääkevaste ja käytösoireet ovat yksilöllisiä ja lääkehoito tulee suunnitella potilaskohtaisesti.

Etenevää muistisairautta sairastavan potilaan muun hoidon ohella on tärkeää ottaa huomioon, missä tilanteessa tulee ottaa esiin oikeudellisen toimintakyvyn arviointi, kuten esimerkiksi ajokyvyn arviointi. Lopussa kerrataan muistisairaahan potilaan hoitoketju.

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO.....	1		
1.1	AIHEEN RAJAUS.....	1		
1.2	MÄÄRITELMIÄ.....	1		
2	MUISTIOIREIDEN EPIDEMIOLOGIA	2		
2.1	LIEVÄ KOGNITIIVINEN HEIKENTYMINEN	3		
3	MUISTIOIREIDEN SYYT.....	4		
3.1	MEKANISMIT	4		
3.2	SYRYHMÄT	4		
4	ALZHEIMERIN TAUDIN PATOGENEESI.....	8		
4.1	NEUROPATHOLOGIA	8		
4.1.1	Amyloidipatologia	8		
4.1.2	Neurofibrillipatologia (hermosäievytykset)	9		
4.1.3	Patologisten muutosten eteneminen.....	9		
5	RISKITEKIJÄT JA PERINNÖLLISYYS.....	11		
5.1	IKÄ JA GEENIT	11		
5.2	VASKULAARISET RISKITEKIJÄT	11		
5.3	ELINTAPATEKIJÄT.....	11		
5.4	ONKO ALZHEIMERIN TAUDIN ENNALTAEHKÄISY EDES MAHDOLLISTA?	13		
5.5	PERINNÖLLISYYS.....	13		
5.5.1	Kromosomi 21	13		
5.5.2	Kromosomi 14 (PS-1)	14		
5.5.3	Kromosomi 1 (PS-2)	14		
5.5.4	Apolipoproteiini E	15		
6	DIAGNOSTIIKKA JA OIREIDEN ARVIOINTI	16		
6.1	PERUSSELVITYKSET.....	16		
6.1.1	MMSE	18		
6.1.2	CERAD.....	19		
6.2	TOIMINTAKYVYN JA TILAN VAIKEUSASTEEN ARVIOINTI JA SEURANTA DIAGNOOSIN JÄLKEEN	20		
6.2.1	Global deterioration scale.....	20		
6.2.2	Clinical dementia rating scale (CDR).....	21		
6.3	LABORATORIOTUTKIMUKSET	22		
6.3.1	Verikokeet.....	22		
6.3.2	Selkäydinnestetutkimukset	23		
6.4	KUVANTAMINEN	23		
6.4.1	Positroniemissiotomografia (PET) ja Yksifotoniemissiotomografia (SPET)	25		
6.5	LISÄSELVITYKSET	27		
6.6	ALZHEIMERIN TAUDIN DIAGNOSTISET KRITEERIT 2007	27		
7	ALZHEIMERIN TAUTI JA EROTUSDIAGNOSTIIKKA	29		
7.1	KÄYTÖSOIREET.....	30		
7.2	ALZHEIMERIN TAUDIN EROTUSDIAGNOSTIIKKA	32		
7.2.1	Otsa-ohimolohkorappeuma	32		
7.2.2	Lewyn kappale tauti	33		
7.2.3	Parkinsonin tauti	33		
7.2.4	Vaskulaarinen kognitiivinen heikentyminen	34		
8	MUISTISAIRAUKSIEN HOITO.....	35		
8.1	MUISTILÄÄKKEET.....	35		
8.1.1	Asetyylikoliiniesterasaasin estäjät	35		
8.1.2	NMDA-antagonismi.....	35		
8.1.3	Donepetsiili	36		
8.1.4	Galantamiini	37		
8.1.5	Rivastigmiini.....	38		
8.1.6	Memantiini.....	39		
8.2	KÄYTÖSOIREIDEN HOITO.....	40		
8.2.1	Bentsodiatsepiinit.....	41		
8.2.2	Masennuslääkkeet	41		
8.2.3	Psykoosilääkkeet	41		
9	MUISTISAIRAAN OIKEUDELLINEN TOIMINTAKYKY.....	42		
9.1	AJOKYKY	42		
9.2	ASELUPA.....	43		
10	HOIDON PORRASTUS	43		
11	POHDINTA.....	45		
12	LINKKEJÄ.....	46		
13	LÄHDELUETTELO.....	47		

1 JOHDANTO

1.1 Aiheen rajaus

Tämä teksti käsittelee erityisesti Alzheimerin taudin epidemiologiaa, ehkäisyä, diagnostiikkaa ja hoitoa. Tekstissä käsitellään lievää kognitiivista heikentymistä (MCI, Mild Cognitive Impairment) apuna hahmottamaan muistioireiden yleisyyttä, sekä sen merkitystä diagnoosina Alzheimerin taudin kannalta.

1.2 Määritelmiä

Muistioireella viitataan episodisen muistin ja semanttisen muistin (asiamuistin) toiminnassa ilmeneviin vaikeuksiin. Mieleen painamisen, muistissa säilyttämisen tai mieleen palauttamisen vaikeuksia voivat aiheuttaa otsa- tai ohimolohkomuutokset. Muistioiretta arvioitaessa otetaan huomioon myös tarkkaavuus, työmuisti ja toiminnanohjaus.¹

Muistisairaudella tarkoitetaan sairautta, joka heikentää muistia sekä muita tiedonkäsittelyyn liittyviä toimintoja, kuten kielellisiä funktioita, näköön liittyvää hahmottamista sekä toiminnanohjausta. Etenevät muistisairaudet johtavat yleensä dementia-asteiseen muistin ja tiedonkäsittelyn heikentymiseen. Yleisimpiä muistisairauksia ovat Alzheimerin tauti, aivoverenkierron sairaudet, Lewyn kappale -tauti, Parkinsonin tautiin liittyvä muistisairaus, sekä otsa-ohimolohkorappeumat.¹

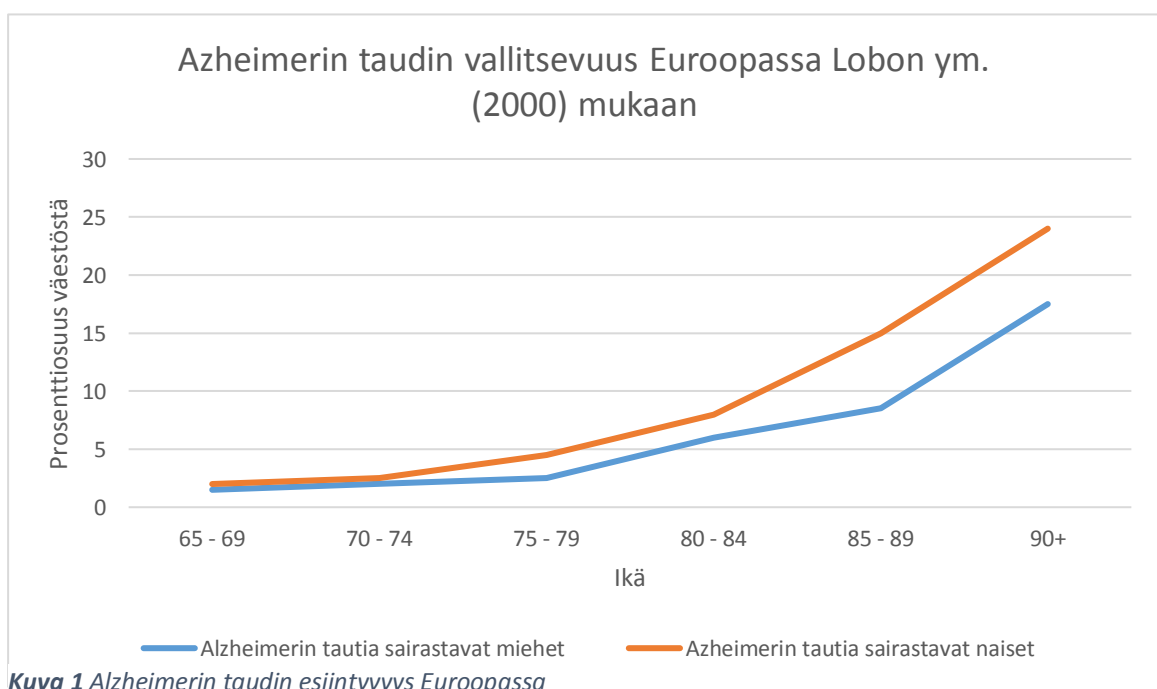
Dementialla tarkoitetaan usean kognitiivisen toiminnon heikentymistä samanaikaisesti niin, että se heikentää itsenäistä selviytymistä jokapäiväisessä elämässä. Dementia ei itsessään ole sairaus vaan oiretermi kuvaamaan potilaan tilaa. Dementian syynä voi olla etenevä muistisairaus, kuten Alzheimerin tauti. Dementiaan johtavia muistisairauksia kutsutaan eteneviksi muistisairauksiksi.¹

2 MUISTIOIREIDEN EPIDEMIOLOGIA

Vuoden 2008 lopulla Suomessa oli 65 vuotta täyttäneitä ihmisiä 16,7 % väestöstä ja on arvioitu, että vuonna 2040 65 vuotta täyttäneiden osuus olisi 26,9 %. Tämä johtaa tilanteeseen, jossa tulevaisuudessa muistisairaiden määrä kasvaa voimakkaasti, koska muistisairauksien esiintyvyys kasvaa vanhemmissa ikäluokissa. Yli 60-vuotiaista arviolta 15 - 30 % kärsii muistitestein havaittavista muistioireista. Työikäisten ryhmässä eteneviä muistisairauksia on noin 7000 – 10000.^{2,3}

Muistisairauksien vallitsevuus eli prevalenssi kasvaa voimakkaasti ikäryhmän noustessa. Vallitsevuus on 15-kertainen kun 85-vuotiaiden ryhmää verrataan 60-vuotiaisiin². Ikäyhteys on molemmilla sukupuolilla samanlainen, joskin hyvin iäkkäillä naisilla vallitsevuuden muutos siirryttäessä korkeampaan ikäryhmään voi olla huomattavampi kuin miehillä.⁴ Jos oletetaan, että terveyskeskuslääkärin vastuuväestön ikä- ja sukupuolirakenne vastaa maamme keskiväestöä, yhden terveyskeskuslääkärin vastuuväestössä on 30 muistipotilasta ja joka vuosi hänen vastuuväestössään sairastuu viidestä kuuteen henkilöä johonkin muistisairauteen.^{2,3}

Alzheimerin tauti on tavallisin muistisairaus ja sitä sairastaakin 65 – 70 % kaikista keskivaikeaa tai vaikeaa muistisairautta sairastavista^{5,6}. Kliinisesti diagnosoidun Alzheimerin vallitsevuus yli 65-vuotiailla on 4,4 %. Hyvin iäkkäillä potilailla AT:a kliinisesti usein alidiagnosoidaan. Tähän viittaa myös Vantaan vanhimmat – tutkimus, jossa yli 85-vuotiaiden Vantaalaisten kliinisesti diagnosoidun AT:n vallitsevuus oli 16 %, mutta neuropatologiseen ruumiinavaukseen perustuen diagnoosi oli lähes kaksi kertaa yleisempi (28 %).⁶⁻⁸



2.1 Lievä kognitiivinen heikentyminen

Lievä kognitiivinen heikentyminen eli MCI on vakiintunut dementiaa lievempien, mutta normaalista ikääntymisestä poikkeavien kognitiivisten oireiden luokitteluksi. MCI:ssä voidaan määritellä alaluokkia oirekuvan sekä mahdollisen etiologian perusteella. Erityisesti amnestiseen MCI:hin on kiinnitetty huomiota, ja sitä pidetäänkin Alzheimerin taudin riskitilana tai esiasteena. Määritelmän mukaan amnestisessä MCI:ssä on havaittavissa ikäryhmän normaalia tasoa heikompi suoriutuminen episodisen muistin testeissä, suhteellisen normaali suoriutuminen muissa kognitiivisissa toiminnoissa ja pääosin säilyneet päivittäistoiminnot. ^{1,9,10}

Taulukko 1 Suositukset MCI:n diagnostisiksi kriteereiksi. ^{1,9,10}

1	Ei normaali, ei dementoitunut (Tila ei täytä dementiaoireyhtymän kriteereitä (DSM-IV, ICD-10))
2	Kognitiivinen heikentyminen
	Oma ja/tai läheisen henkilön arvio muistivaikeuksista ja objektiivisesti todettavissa oleva vaikeus kognitiivisissa tehtävissä.
	Säilyneet päivittäistoiminnot tai lieviä vaikeuksia monimutkaisissa välineellisissä toiminnoissa.

Petersenin tutkimuksen mukaan MCI-diagnoosin saaneista on vuosittain dementoitunut 12-15%, kun verrokeilla vastaava luku on ollut vain 1-2% ⁹. Vastaavia tuloksia on saatu myös muissa tutkimuksissa. Dementoitumisen todennäköisyys on vielä suurempi, jos MCI-diagnoosin lisäksi on todettu erityisen heikko tulos kielellisissä episodisen muistin testeissä, ApoE-ε4-positiivisuus (kts. **Apolipoproteiini E**), tai hippokampuksen atrofia^{11,12}. Myös selkäydinnesteen muutokset lisäävät kognitiivisten muutosten etenemisen todennäköisyyttä. ^{1,9,13}

MCI-diagnoosi on siis hyödyllinen huomaamaan dementian esiasteen, sekä arvioimaan dementoitumisen riskiä. Selvimmin tästä on näyttöä amnestisesta MCI:stä Alzheimerin taudin kannalta. Kliinisten hoitokäytäntöjen osalta asiantuntijasuositukset ohjeistavat MCI:n syiden selvittämiseen ja potilaan tilan seurantaan, jotta dementian oireiden kehittyminen havaittaisiin mahdollisimman aikaisin. ¹

3 MUISTIOIREIDEN SYYT

3.1 Mekanismit

Muistioireiden syitä voidaan tarkastella yksinkertaistaen jakamalla mekanismit neljään ryhmään: paikallisiin vaurioihin, metabolisiin häiriöihin, neuronaalisiin häiriöihin ja toiminnallisiin häiriöihin.

Paikallinen vaurio niissä aivojen rakenteissa, jotka liittyvät mieleen painamiseen, muistamiseen ja muistista palauttamiseen on yksi muistisairauksien syistä. Tärkeimpiä alueita ovat sisempi ohimolohko, talamus sekä prefrontaalinen subkortikaalinen verkosto. Vaurio näillä alueilla on yleinen syy amnestisiin oireisiin.

Muistioireita aiheuttavia metabolian häiriöitä ovat esimerkiksi B₁₂-vitamiinin puutos sekä hypotyreoosi. Ne vaikuttavat mm. estämällä hermosolujen välittäjäaineiden synteesiä, mistä seuraa hermosolun toiminnan hidastuminen ja tästä aiheutuvat muistihäiriöt.

Neuronaalinen häiriö tarkoittaa häiriötä itse hermosolussa tai niiden välisissä synapseissa, ja on keskeinen tekijä rappeutuissa dementiaan johtavissa muistisairauksissa. Erilaisia vaurioita on synapsirakenteen muutoksesta ja hermovälittäjäaineiden puuttumisesta neuronien katoon asti. Alzheimerin taudissa synapsien kato on esimerkki varhaisista neuraalisista muutoksista ja taudin edetessä neuronitkin tuhoutuvat.

Toiminnallisissa häiriöissä muistamiseen tarvittavat rakenteet ovat ehjät mutta häiriö estää niiden tehokkaan käyttämisen. Esimerkiksi masennus, ahdistuneisuus ja loppuun palaminen voivat aiheuttaa vaikeuksia muistin tehokkaassa käyttämisessä.

3.2 Syryhmät

Tarkastellessa muistioireita, on syytä tunnistaa ja erotella ohimenevät, paranneltavissa olevat, pysyvät ja etenevät sairaudet. Esimerkiksi psyykkiset oireet ja sairaudet, kuten masennus, kuuluvat niin ohimeneviin kuin paranneltavissa oleviin syihin riippuen oireiden tasosta ja hoidon tarpeesta. **Taulukko 2a** Muistioireiden tavallisia syitä, **Taulukko 2b**

Perussyyn ohella muistipotilaalla voi olla muita suorituskykyä heikentäviä sairauksia tai tiloja, jotka tarvitsevat hoitoa. **Taulukko 3**

Taulukko 2a Muistioireiden tavallisia syitä.

Ohimenevät	Aivoverenkiertosairus
	Lievä aivovamma
	Epileptinen kohtaus
	Lääkkeet, nautintoaineet
	Psyykkiset oireet ja sairaudet
	Sekavuustila
Parannettavissa olevat	Psyykkiset oireet ja sairaudet
	Aineenvaihdunnan häiriöt
	Puutostilat
	Keskushermostoinfektiot
	Kallonsisäiset syyt (mm. aivokasvain ja subduraalihakematooma)
	Aivojen hypoksia ja iskemia
	Lääkkeet ja keskushermostomyrkyt
Pysyvät	Aivovamma
	Aivoverenkiertosairus
	Aivotulehdus
	Leikkauksen ja sädehoidon jälkitila
Etenevät	Alzheimerin tauti
	Vaskulaarinen kognitiivinen oireyhtymä
	Lewyn kappale-tauti
	Otsa-ohimolohkon rappeumat
	Parkinsonin dementia ja muut ekstrapyramidaaliset sairaudet
	Prionitaudit
	Muut harvinaiset perinnölliset etenevät muistisairaudet (Esim. Huntington)

Taulukko 2b Muistioireiden parannettavissa olevia syitä.

Psykiatriset häiriöt	Uupumisoireyhtymä
	Masennus
	Ahdistuneisuus
Aineenvaihdunnan häiriöt	Lisämunuaisen toimintahäiriöt
	Maksan ja munuaisten vajaatoiminta
	Hypo- ja hypertyreoosi
	Hypo- ja hyperparatyreoosi
	Hypoglykemia
	Hyponatremia
Puutostilat	B ₁₂ -vitamiini (kobalamiini)
	B ₁ -vitamiini (tiamiini)
	Nikotiinihappo (niasiini)
	Foolihappo
Keskushermostoinfektiot	Herpes
	Borrelioosi
	Tuberkuloosi
	HIV-infektio
	Lues
Kallonsisäiset syyt	Normaalipaineinen hydrokefalia
	Hyvänlaatuinen aivokasvain
	Subduraalihakematooma
Aivojen hypoksia ja iskemia	Uniapnea
	Krooninen keuhkosairaus
	Vaikea anemia
	Polysytemia
	Hypotensio
	Hypoperfuusio
Lääkkeet ja keskushermostomyrkyt	Sedatiivit
	Antikolinergit
	Alkoholi ja muut päihteet
	Orgaaniset liuottimet
	Tietyt metallit

Taulukko 3 Muistioireisen ja -sairaalan suorituskykyä toissijaisesti heikentäviä tekijöitä.

Päihteet
Sopimaton lääkitys ja interaktiot
Infektiot
Sydämen ja keuhkojen toimintahäiriö
Aliravitsemus ja kuivuma
Puutostilat
Aineenvaihdunnan toimintahäiriöt
Mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöt
Uni- ja valverytmin häiriöt
Agitaatio, paranoia, deluusio, hallusinaatio (usein itse taudin oireita)
Vaikea sosiaalinen tilanne, sosiaalinen eristäytyminen
Liialliset tai liian vähäiset ympäristövirikkeet

4 ALZHEIMERIN TAUDIN PATOGENEESI

4.1 Neuropatologia

Alzheimerin tauti jakautuu yleiseen sporadiseen myöhäsiän muotoon ja harvinaisiin varhain alkaviin, perinnöllisiin muotoihin. Näitä perinnöllisiä AT:n muotoja aiheuttaa lähes sata tunnettua mutaatiota ainakin kolmessa eri geenissä ¹⁴. Syiden monimuotoisuudesta huolimatta, AT:n kudosuutokset ovat varsin yhdenmukaisia harvinaisin poikkeuksin. ^{15,16}

Neuropatologisessa tutkimuksessa voidaan osoittaa AT:n tunnusomaiset histopatologiset muutokset ja erottaa ne luotettavasti lukuisiin muihin dementoiviin sairauksiin ja normaaliin vanhentumiseen liittyvistä aivomuutoksista ¹⁷. Ruumiinavauslöydösten mukaan diagnoosi onkin noin 70-80% tapauksissa oikein ^{1,17}.

Vaikka AT vaikuttaa systemaattisesti (elimistön surkastuminen, painon aleneminen), rajoittuvat todetut spesifiset muutokset lähinnä keskushermostoon, etenkin isoaiukuoreen. Aivojen tilavuus ja kokonaispaino alenevat ja aivokammioiden tilavuus lisääntyy ¹⁸. Erityisesti ohimolohkon keskiosien limbisen järjestelmän rakenteet, kuten hippokampus, surkastuvat. Tärkeimmät aivoissa havaittavat mikroskooppiset muutokset ovat seniilit plakit, amyloidiangiopatia, hermosäievyhdet ja hermosolujen kato. ¹⁹⁻²³

4.1.1 Amyloidipatologia

Alzheimer potilaan tunnusomaisimmat muutokset aivoissa liittyvät amyloidiprekursoriproteiinin (APP) poikkeavaan prosessointiin. Erityisesti APP:n hajoamistuotteen, amyloidi beeta-peptidin (A β) kertymiseen aivokudokseen ²⁴. Pääasialliset kertymät nähdään aivokuoren valomikroskooppisissa tutkimuksissa ns. seniileinä plakkeina. Normaalissakin vanhenemisessä alkaa noin 60 vuoden iässä aivokuoreen kertyä diffuuseja plakkeja, jotka näkyvät immunohistokemiallisessa värjäyksessä A β -vasta-aineella vaihtelevanmuotoisina ja –kokoisina. ¹⁹ Sen sijaan AT-potilaalla nähdään diffuusien plakkien ohella ns. kypsät eli neuriittiplakit, joiden tiiviissä ytimessä on A β :sta muodostuneita amyloidisäikeitä ja niiden ympärillä rappeutuneiden hermosolujen ulokkeiden (neuriittien) kehä. Neuriittiplakkeihin liittyy usein myös reaktiivisia astrosyyttejä ja mikroglia-soluja tulehdusprosessin ilmentyminä. Diffuusit plakit sisältävät lähinnä ”pitkää” proteiinia A β 42, kun neuriittiplakeissa on tämän ohella myös ”lyhyttä” proteiinia, A β 40. A β :n eri

muotojen lisäksi neuriittiplakkeihin sitoutuu useita muitakin proteiineja, mm. apolipoproteiini E:tä (ApoE).

25-27

A β 40-proteiinista muodostuu amyloidisäikeitä myös lukinkalvon ja aivokuoren pienten verisuonten seinämiin (*amyloidangiopatia*), erityisesti pieniin arterioleihin ja hiussuoniin. Amyloidikertymät voivat pahimmassa tapauksessa jopa tukkia verisuonia ja johtaa verenkierron heikentymisen seurauksena iskeemisiin kudosaivuriioihin.²⁶ Amyloidikertymä voi myös heikentää seinämää, jonka seurauksena voi olla seinämän repeäminen ja aivoverenvuodot.^{23,25,26,28}

4.1.2 Neurofibrillipatologia (hermosäievyhdet)

Hermosäievyhdet ovat hermosolujen sisäisiä epänormaaleja säiekimppuja, jotka on perinteisesti osoitettu kudosaivuriioista. Hermosäievyhtejä esiintyy AT:n ohella myös muissa hermoston rappeuma-, aineenvaihdunta- ja infektiosairauksissa, joten ne eivät ole spesifisiä Alzheimerin taudille.

Hermosäievyhtien yksittäiset säikeet muodostuvat kahdesta toistensa ympärille spiraalimaisesti kiertyneestä rihmasta. Nämä säikeet koostuvat pääosin hyperfosforyloidusta tau-proteiinista, jolla on keskeinen merkitys hermostolujen mikrotubulusten toiminnassa. Normaali tau-proteiini sitoutuu mikrotubuluksiin ja stabiloi niiden rakennetta. Sen sijaan hyperfosforyloitunut tau ei kykene enää kunnolla sitoutumaan mikrotubuluksiin, vaan kertyy hermosoluun polymerisoituen vaikeasti hajoaviksi kaksoiskierteisiksi säikeiksi. Mikrotubulusten toimintahäiriö vaurioittaa hermosoluja, jotka lopulta rappeutuvat ja kuolevat mahdollisesti ainakin osittain apoptoottisesti.^{16,19,22,27}

4.1.3 Patologisten muutosten eteneminen

Alzheimerin taudin kudosaivuriokset ilmenevät melko säännönmukaisesti tiettyssä ajallisessa ja paikallisessa järjestyksessä. Tutkimuksissa on havaittu, että neurofibrillimuutokset korreloituvat paremmin demention asteeseen kuin amyloidiplakit²⁹. Tämän tiedon pohjalta onkin kehitetty hypoteesi, jonka mukaan AT:n eteneminen voidaan jakaa kuuteen vaiheeseen perustuen neurofibrillimuutoksien levinneisyyteen.

Braak-luokitus perustuu pääasiassa hermosäievyhtien muuttuvaan jakautumaan ajan ja taudin etenemisen funktiona. Braakin vaiheet voidaan yksinkertaisesti esittää vaiheina:

Vaihe I) Transentorinaalinen alue

Vaihe II) Entorinaalinen alue ja alkavat vauriot hippokampuksen CA1-vyöhykkeellä

Vaihe III) Hippokampuksen CA1-vyöhyke

Vaihe IV) Hippokampuksen CA1- ja CA4-vyöhykkeet sekä subiculum

Vaihe V) Assosiativinen aivokuori

Vaihe VI) Assosiativinen aivokuori, primaari näköaivokuori. ^{30,31}

Vaiheissa I ja II potilas on yleensä oireeton, mutta vaiheissa III ja IV limbisten alueiden vaurion seurauksena esiintyy muistihäiriöitä, kun muistiradan toiminnallisesti tärkeä yhteys transentorinaalisen ja entorinaalisen aivokuoren välillä on merkittävästi vaurioitunut. Vaiheet V ja VI vastaavat yleensä kliinistä Alzheimerin tautia. ^{1,20,30,31}

5 RISKITEKIJÄT JA PERINNÖLLISYYS

5.1 Ikä ja geenit

Alzheimerin taudin tärkein riskitekijä on ikä ja AT:n vallitsevuus lisääntyykin iän myötä. Alle 65-vuotiailla AT:a on alle 0,5 %, mutta yli 85-vuotiailla jopa 30 %¹. Alzheimerin tautiin liittyy myös perinnöllinen riski josta kerrotaan tarkemmin perinnöllisyyttä käsittelevässä kappaleessa (***Perinnöllisyys***). Lähes kaikilla yli 40-vuotiailla Downin syndroomaa sairastavilla voidaan todeta Alzheimerin taudin neuropatologiset muutokset, ja suurin osa heistä dementoituu iän myötä.⁴

5.2 Vaskulaariset riskitekijät

Pitkän seuranta-ajan väestötutkimusten perusteella on esitetty, että kardiovaskulaariset riskitekijät kuten hypertensio, suuret kolesteroliarvot ja obesiteetti keski-iässä lisäävät AT:n riskiä vanhuusiällä³². Vaikka vaskulaarisia riskitekijöitä onkin tutkittu vain muutamissa obduktioaineistoissa, näissä tutkimuksissa korkea verenpaine ja korkea kolesterolit ovat yhdistetty amyloidikertymiin^{25,26}. Korkea kolesterolit ja ylipaino on yhdistetty myös lisääntyneeseen aivoatrofiaan. Tutkimukset eivät kuitenkaan anna vastausta siihen, ovatko vaskulaariset tekijät syy vai myötävaikuttava tekijä^{32,33}.

5.3 Elintapatekijät

Runsaasti tyydyttyneitä rasvoja sisältävän ruokavalion on esitetty lisäävän dementiaoireen ja Alzheimerin riskiä, kun taas ruokavalio, joka sisältää vain tyydyttymättömiä rasvahappoja ja antioksidantteja voi suojata Alzheimerin taudilta^{34,35}. Runsaasti kalaa ja kasviksia sisältävän ruokavalion on myös todettu vähentävän AT:n riskiä.³³⁻³⁵ Runsaasti alkoholin käyttö lisää dementiaoireen riskiä, mutta kohtuullinen käyttö on yhdistetty pienentyneeseen riskiin. Alkoholin riskiä vähentävä vaikutus voisi välittyä vaskulaarisen, anti-inflammatorisen ja antioksidatiivisen vaikutuksen kautta³⁶.

Koulutuksen vaikutusta Alzheimerin riskiin on esitetty välittyvän lisääntyneiden synapsien määrän kautta, jolloin dementiaoireet eivät tule niin helposti esiin. Myös henkinen aktiivisuus ja riittävä sosiaalinen verkosto voi suojata dementiaoireelta. ^{33,37,38}

Taulukko 4 Alzheimerin taudin riskiä lisäävät tekijät. ^{32-36,38-41}

Alzheimerin taudin riskiä lisäävät
Varmasti
Dementiaoireen esiintyminen lähisuvussa
Korkea ikä
ApoE-ε4-alleeli
Down syndrooma
Todennäköisesti
Suuri kolesteroliarvo keski-iässä
Hypertensio keski-iässä
Vähentynyt glukoosin sieto, hyperinsulinemia
Obesiteetti keski-iässä
Mahdollisesti
Tupakointi
Korkea homokysteini-, pienentynyt B ₁₂ -, B ₆ -vitamiini ja foolihappopitoisuus
Aiemmin sairastettu masennus
Vakava kallovamma
Näyttö epävarmaa
Myrkyt
Kilpirauhasen vajaatoiminta
Inflammatoriset tekijät
Kardiovaskulaariset sairaudet

Taulukko 5 Alzheimerin taudin ennaltaehkäisy. ^{32-36,38-41}

Alzheimerin taudilta mahdollisesti suojaavat tekijät
Aktiiviset harrastukset
Koulutus
Hyvä sosiaalinen verkosto, parisuhde
Liikunta
Hypertension hoito
Kalaa ja kasviksia sisältävä ruokavalio, Välimeren dieetti, kahvi
Statiinit
Kohtuullinen alkoholin käyttö
Antioksidantit
Apolipoproteiini ApoE-ε2-alleeli
Estrogeeni
Anti-inflammatoriset lääkeaineet

5.4 Onko Alzheimerin taudin ennaltaehkäisy edes mahdollista?

Yleisenä ohjeena voidaan sanoa, että aivojen monipuolinen käyttö, liikunta, hyvä ruokavalio ja sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy ovat suositeltavia dementiaoireen ja Alzheimerin taudin ennaltaehkäisyssä, mutta varsinaista estoa taudin etenemiselle tai syntymiselle ei ole. Kaikista taulukossa esitellyistä ennaltaehkäisevissä tekijöistä ei ole kuin muutaman lyhyen ajan seurantatutkimuksen näyttö, mutta niistä on kuitenkin saatu positiivisia tuloksia.^{33,34,38}

5.5 Perinnöllisyys

Viimeisten vuosikymmenten aikana Alzheimerin taudin geneettinen tutkimus on edennyt nopeasti ja tauti onkin jaettu kolmeen alaryhmään: 1) Vallitsevasti periytyvä muoto, 2) suvussa esiintyvä tauti (mutta ei riittävästi todisteita taudin periytymisestä) sekä 3) satunnainen tautimuoto¹. Ensimmäinen eli vallitsevasti periytyvä taudin muoto on harvinaisin ja se kattaakin noin 5-10% tapauksista. Toinen ryhmä kattaa 40% tapauksista ja kolmas ryhmä loput.¹⁴ Suhteellinen riski sairastua AT:iin lisääntyy siten, että jos suvussa on kaksi dementiaa sairastavaa, riski sairastua on 2,6-kertainen. Jos taas dementoituneita on enemmän kuin kolme riski on 7,5-kertainen. Geneettisen riskin arvioiminen on ongelmallista, koska suvussa saattaa esiintyä vääriä positiivisia tai vääriä negatiivisia (esimerkiksi jos lähisukulainen ei ole elänyt muistisairauden alkamisikään asti).^{1,14,15,42,43}

5.5.1 Kromosomi 21

Kromosomissa 21 sijaitsee amyloidiprekursoriproteiinia koodittava geeni (APP), josta löydettiin vuonna 1991 varhain alkavaa AT:ta aiheuttava mutaatio. APP-geenin mutaatiota on kuvattu noin 100 suvussa ympäri maailmaa, ja yleisin näistä on APP717¹⁴. Kokeellisissa tutkimuksissa on todettu että nämä mutaatiota tuottavat joko liikaa beeta-amyloidia tai poikkeavan pitkää beeta-amyloidia, joka todennäköisesti aggregoituu helpommin. Poikkeuksena tästä on ruotsalaisessa suvussa todettu mutaatio, jolle on tyypillistä protofibrillien lisääntynyt muodostus sekä beeta-amyloidin pitoisuuksien pienentyminen.⁴⁴ APP-geenissä sijaitsevat mutaatiot ovat kuitenkin harvinaisia: alle 1% perinnöllisistä AT-tapauksista on niiden aiheuttamia^{14,45}. Tauti on dominantisti periytyvä ja sen alkamisikä vaihtelee 40-65 vuoden välillä,

taudin keston ollessa keskimäärin 10 vuotta. Se ei neuropatologisten löydösten tai kliinisen kuvan osalta eroa muista AT:n varianteista. Suomessa ei ole löydetty APP-geenin mutaatioita. ^{14,44,46-48}

5.5.2 Kromosomi 14 (PS-1)

Preseniliini 1 –proteiinia koodittavassa geenissä (PS-1) tunnetaan jo noin 180 erilaista mutaatiota lähes 400 suvussa. PS-1-geenissä sijaitsevat mutaatiot selittänevät noin 50% perinnöllisistä AT-tapauksista. ¹⁴ Tauti on dominantisti periytyvä ja sen alkamisikä vaihtelee eri suvuissa 28 ja 62 vuoden välillä ^{1,6}. Kliiniseen taudinkuvaan kuuluu jo varhaisessa vaiheessa ilmenevät myokloniset lihasnykäykset sekä epileptiset kohtaukset. Taudin kesto on keskimäärin seitsemän vuotta. Huomattavasti vaihtelevan alkamisiän vuoksi on tutkittu PS-1-mutaation omaavista suvuista sitä, miksi AT:n alkamisikä joissain suvuissa on huomattavasti myöhemmin. Tulokset tästä ovat kuitenkin ristiriitaisia. ^{15,42,49}

Suomessa PS-1-mutaatio on kuvattu muutamassa suvussa. PS-1-geenin eksoni 9:n deleetio on kuvattu joissain suomalaisissa suvuissa liittyvän taudinkuvaan, johon liittyy spastinen parapareesi ja dementia. Tavanomaisista Alzheimer-patologisista löydöksistä poiketen, näissä tapauksissa aivokudoksesta on löydetty niin kutsuttuja pumpulipalloamyloidiplakkeja. ^{14,15,42,47-50}

5.5.3 Kromosomi 1 (PS-2)

Volgansaksalaisista AT-suvuista on löydetty yhteys kromosomiin 1 sekä preseniili 2 –geenin pistemutaatioon ¹⁴. Samasta geenistä on löydetty myös 14 eri mutaatiota 23 suvussa. Kromosomin 1 mutaatiot selittävät kuitenkin vain alle 1% perinnöllisistä AT-tapauksista. PS-2 geeniin liittyvä Alzheimerin tauti periytyy myös dominantisti, mutta PS-1 geenin AT:iin verrattuna se alkaa huomattavasti myöhemmin, 40-85 vuoden iässä taudin keston ollessa noin 11 vuotta. Tautia ei pysty erottamaan kliinisen kuvan perusteella satunnaisista AT-tapauksista. ^{1,42,47}

PS-1 ja PS-2 geenit muistuttavat huomattavan paljon toisiaan ja niiden aminohapposekvenssistä onkin 84% identtistä. Kokeellisissa tutkimuksissa on huomattu, että seniileissä plakeissa on PS-1- ja PS-2-proteiinia ja näitä koodittavien geenien mutaatiot lisäävät pitempiketjuisen beeta-amyloidin muodostusta. Niiden merkitys AT:n patogeneesissä on kuitenkin vielä epäselvä. Suomessa ei ole löytynyt PS-2-geenin mutaatioita. ^{1,14,42,47,50}

5.5.4 Apolipoproteiini E

Apolipoproteiini E (ApoE) on polymorfinen proteiini jolla on kolme alleelia ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ja $\epsilon 4$) sekä kuusi erilaista fenotyyppiä ($E2/2$, $E2/3$, $E3/3$, $E2/4$, $E3/4$ ja $E4/4$). ApoE osallistuu kolesterolin kuljetukseen sekä lipoproteiinien metaboliaan. $\epsilon 4$ -alleeli lisää kokonaiskolesterolia ja $\epsilon 2$ -alleeli alentaa sitä.^{51,52} $\epsilon 4$ -alleeli onkin koronaaritaudin ja ateroskleroosin yksi riskitekijä. ApoE syntetisoituu pääasiallisesti maksassa ja aivoissa. Se osallistuu keskus- ja perifeerisen hermoston kasvuun yksilönkehityksen aikana ja trauman jälkeen.

$\epsilon 4$ -alleelin frekvenssin on todettu olevan suurempi AT:a sairastavilla potilailla kuin verrokeilla (0,52% vs. 0,15%)⁵². $\epsilon 4$ -alleelin on havaittu olevan suurentunut AT-potilailla riippumatta oliko AT perinnöllinen vai ei.¹ Se näyttäisikin aikaistavan AT:n alkua useilla vuosilla ja tämän hetkisen tiedon perusteella $\epsilon 2$ -alleeli saattaisi olla AT:lta suojaava tekijä ja liittyä pitkään elinikään^{39,53}. Seurantatutkimuksissa on havaittu ei-dementoituneiden $\epsilon 2$ -alleelia kantavien ihmisten säilyttävän oppimiskykynsä paremmin kuin $\epsilon 4$ -kantajien.^{39,40} Homotsygooteilla $\epsilon 4$ -alleelia kantavilla AT-potilailla on havaittu olevan huonompi oppimiskyky ja pienemmät hippokampukset kuin muilla ryhmillä, vaikka taudin kesto ja vaikeusaste olivat kaikilla ryhmillä samat. Lisäksi ApoE sitoutuu sekä seniileihin plakkeihin että neurofibrillisäikeisiin. ApoE:n merkitys AT:n synnyssä on kuitenkin yhä epäselvä, mutta se on selvästikin yksi AT:n riskitekijä.^{1,52}

Taulukko 6 Alzheimerin tautiin liittyvät tunnetut geenit. (* ApoE:n yleisyyttä perinnöllisten AT:n osuudesta ei tunneta)¹

Geeni	Kromosomi	Alkamisikä	Yleisyys perinnöllisistä AT:sta	Yleisyys kaikista AT:sta
APP	21	40-65	<1%	<0,1%
PS-1	14	28-62	50%	1-2%
PS-2	1	40-85	<1%	<0,1%
ApoE	19	>60	?*	40%

6 DIAGNOSTIIKKA JA OIREIDEN ARVIOINTI

6.1 Perusselvitykset

Perusselvityksen tavoitteena on tunnistaa ja erottaa tilat, mitkä voivat vaikuttaa kognitiiviseen suorittamiseen, mutta ovat spesifisellä hoidolla parannettavissa. Näistä tärkein on masennus. Lisäksi tulee tunnistaa oirekuvaltaan tyypilliset, tavallisimmat muistisairaudet sekä erikoisosaamista vaativat tilanteet.

Muistioireiden syyn selvittämiseen tärkeimpänä on huolellinen anamneesi sekä läheisen haastattelu⁵⁴.

Selvitettäviä asioita on tilanteen mukaan useita (**Taulukko 7**). Perusselvityksiin kuuluu potilaan peruskapasiteetti, yleinen terveydentila ja lääkitys. Näiden lisäksi tehdään arvio muistioireista, jonka tukena voidaan käyttää muistikyselyä arvioimaan kognitiivista tasoa. Kliiniseen tutkimukseen kuuluu osana neurologinen tutkimus, jossa testataan neurologista toimintaa mm. kävelyn ja puolioireiden avulla. Muistin testaamiseen käytetään kognitiivista tehtäväsarjaa CERAD (Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease) ja edenneissä tapauksissa tai seurannassa MMSE:a (Mini-Mental State Examination).

17,55,56

Taulukko 7 Muistioireiden perusselvityksiä. ^{54,57,58}

Perusselvitykset	Potilaan peruskapasiteetti, saavutettu henkinen suorituskky (koulutustaso, koulumenestys, mahdolliset erityisvaikeudet (esim. lukihäiriö), työhistoria)
	Yleinen terveydentila
	Mahdolliset aivojen toimintaa heikentävät tekijät
	Lääkitys
	Päihdehistoria ja nykyinen päihteiden käyttö
Arvio muistioireista	Potilaan ensioireet (tiedonkäsittelyn oireet ja mahdolliset käytösoireet)
	Oireiston kehittyminen ja etenemistapa
	Muistikysely
Kliininen tutkimus	Suppea kliininen neurologinen tutkimus (kävely ja liikuntakyky, mahdolliset puolioireet, Parkinson-tyyppiset oireet, puhe, silmänliikkeiden häiriöt, apraksia)
	Yleistila ja verenkiertoelimistön tila
Muistin ja tiedonkäsittelyn arviointi	Selvitetään haastattelemalla: Vireystaso, keskittyminen ja orientoituminen, arvostelu- ja päättelykyky, muisti sekä puheen ymmärtäminen ja tuottaminen
	Kognitiivinen tehtäväsarja, usein CERAD
	Neuropsykologinen tutkimus arvioitaessa työkykyä
	Edenneisiin tapauksiin ja seurantaan Mini-Mental State Examination (MMSE)
Käytösoireiden arviointi tarvittaessa	Potilaan haastattelu: Mieliala, ahdistuneisuus, psykoottiset oireet, levottomuus tai muu poikkeava käyttäytyminen, persoonallisuusmuutos
	Yleismittarit (Neuropsychiatric inventory, NPI)
	Oirekohtaiset, esim. depressiomittarit
	Hoitovasteen arvioinnin tueksi Cornellin masennusasteikko
	Levottomuutta ja ahdistuneisuutta voidaan arvioida Cohen-Mansfieldin levottomuusasteikko
Laboratorio-tutkimukset	Verenkuva, glukoosi, natrium, kalium, kalsium, kilpirauhasen, maksan ja munuaisten toimintokokeet sekä B ₁₂ -vitamiini
	Harkinnan mukaan lipidit ja lasko
	EKG erityisesti harkittaessa AKE:n estäjä -lääkityksen aloitusta
Aivojen kuvantaminen	Magneettitutkimus on ensisijainen kuvantamismenetelmä
	Tietokonetomografia tehdään jos on magneettikuvauksille vasta-aihe, kuten tahdistin.

6.1.1 MMSE

MMSE eli mini-mental state examination -asteikko on Suomessa laajasti käytetty perusterveydenhuollon ensivaiheen arviointimenetelmä muistisairautta epäiltäessä. MMSE:llä saadaan karkea yleiskäsitys potilaan kognitiivisen suoriutumisen mahdollisesta heikentymisestä.

MMSE sisältää useita lyhyitä tehtäviä, joilla arvioidaan kognition eri osa-alueiden toimintoja: orientaatiota, keskittymistä, muistia, kielellisiä toimintoja ja hahmottamista. MMSE:n osiot eivät mittaa spesifisesti vain niitä toimintoja, joita niiden on tarkoitus mitata. Onkin suositeltu, ettei henkilön epäonnistuminen MMSE:n yksittäisessä osiossa tulkittaisi heijastavan vaikeutta erityisesti tässä kognitiivisessa toiminnossa, mutta myöskään MMSE:n osiosta suoriutuminen ei takaa, etteikö kyseisessä kognition osa-alueessa olisi ongelmaa. Täten MMSE:n erotusdiagnostinen arvo on heikko. Kokonaispistemäärää käytettäessä MMSE on pätevä mittari kognitiivista heikentymää mittaamaan. Se erottelee selkeästi dementoituneet ei-dementoituneista. Sen avulla ei kuitenkaan tavoiteta MCI:stä kärsiviä potilaita, eikä osaa lievästä muistisairaudesta kärsiviä – etenkin jos he ovat korkeasti koulutettuja. He voivat suoriutua MMSE:stä normaalisti.

MMSE:n tärkeimpänä osiona pidetään orientaation osiota. Sen pisteet kattavat 1/3 koko asteikon pistemäärästä. Jos tässä osiossa tulee enemmän kuin kaksi tai kolme virhettä, kognitiota heikentävä sairaus on varsin todennäköinen vaikka muista osioista potilas suoriutuisikin virheittä.

Selvä puute MMSE:ssä on viivästetyn muistin osuus, joka kattaa vain 1/10 koko asteikon pistemäärästä. Tästä syystä MMSE ei ole tarpeeksi herkkä havaitsemaan varhaisen AT:n muistivaikeuksia. Lisäksi muistiosion pinnallista materiaalin prosessointia vaativa esittämistapa aiheuttaa sen, että monella terveelläkin ikääntyneellä on vaikeuksia muistamisessa.

Normaalin ja lievästi heikentyneen suoriutumisen erottelevaksi pistemääräksi on usein käytetty pistemäärää 24/30. Suomalaisen tutkimuksen mukaan tämän raja-arvon ylitti suuri osa (27%) hyvin lievästä ja lievästä (CDR 0,5 ja 1,0) Alzheimerin taudista kärsivistä potilaista. Heidän erottelemiseen on CERAD selvästi parempi.⁵⁹

6.1.2 CERAD

CERAD eli Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease koostuu yhdeksästä kognitiivisten toimintojen eri osa-alueita kartoittavasta tehtävästä. CERAD-tehtävät niiden esitysjärjestyksessä ovat: Kielellinen sujuvuus, nimeämistehtävä, MMSE, sanalistan oppiminen (välitön mieleenpalautus), kopiointitehtävä, sanalistan viivästetty mieleenpalautus, sanalistan tunnistaminen, kuvien viivästetty mieleenpalautus ja viimeisenä kellotaulun piirtäminen.

CERAD-tehtäviä sarjan viitearvot auttavat arvioimaan, kenelle etenevän muistihäiriöiden takia lisätutkimukset ovat aiheellisia, kenelle on hyvä järjestää seurantatutkimus myöhemmin ja kenellä ei todennäköisesti ole muistihäiriötä aiheuttavaa sairautta. CERAD soveltuu hyvin käytettäväksi MCI:n seurannassa, mikä parantaa seulonnan tarkkuutta.

CERAD-tehtäviä sarjaan on laskentakaava yhteispistemäärälle, jonka avulla voidaan arvioida paremmin kognitiivisen häiriön tasoa. Tehtävät pisteytetään **Taulukko 8:n** mukaisesti. MMSE-asteikkoa ei lasketa mukaan kokonaispistemäärään, koska se itsessään antaa kokonaisvaltaisen arvion ja samalla on mahdollista verrata näitä kahta kokonaispistemäärää keskenään. Koska ikä, sukupuoli ja koulutus vaikuttavat CERAD:ssa suoriutumiseen, on potilaalle näiden muuttujien mukaiset korjausfaktorit, jotka lisätään saatuun raakapistemäärään. Korjatut raakapistemäärät erottelevat MMSE:tä paremmin normaalit verrokki MCI:stä ja lievästä AT:sta, sekä MCI:n lievästä AT:sta.^{55,56}

Taulukko 8 CERAD-tehtäviä sarjan kokonaispistemäärän laskeminen.

Osatehtävä	Maksimipistemäärä
Kielellinen sujuvuus	24*
Nimeämistehtävä	15
Sanalistan oppiminen	30
Kopiointitehtävä	11
Sanalistan viivästetty palautus	10
Sanalistan tunnistaminen: erottelukyky	10**
Yhteispistemäärä	100

* Sanasujuvuudelle ei ole maksimipistemäärää. Pistemäärä 24 on normaalien ikääntyneiden keskiarvo +SD1.

** Sanalistan tunnistamisen erottelukyky lasketaan vähentämällä väärin positiivisten määrä oikeiden positiivisten määrästä.

6.2 Toimintakyvyn ja tilan vaikeusasteen arviointi ja seuranta diagnoosin jälkeen

Etenevän muistisairauden vaikeusastetta on arvioitu yleensä jaolla lievä, keskivaikea ja vaikea muistisairaus. Tarkempia ja käytännöllisempiä yleisarvioita voidaan tehdä CDR-asteikolla (Clinical Dementia Rating) tai GDS/FAST –asteikolla (Global Deterioration Scale / Functional Assessment and Staging)^{60,61}.

Muistisairauden eri vaiheisiin sopivana mittarina on käytetty ADCS-ADL –asteikkoa, jonka tarkoituksena on selvittää potilaan todellista suoriutumista viimeksi kuluneen neljän viikon aikana. Tämä mittaa haastateltavan suoriutumista arkielämässä (esimerkiksi ostosten maksu, pyykin pesu, WC käynti) ja selviytykö hän niistä ilman apua. Lisäksi kysellään harvemmin tapahtuvien asioiden suoriutumista. Haastattelijan tulee tällöin tuntea tutkittava hyvin varmojen tulosten saamiseksi.

6.2.1 Global deterioration scale

Global deterioration scale (GDS) kuvaa AT:n vaikeusastetta ja etenemistä. GDS:n toistettavuus on hyvä ja se korreloikin hyvin niin kliinisiin, kognitiivisiin kuin neuropatologisiin muutoksiin. Asteikko perustuu käsitykseen tietäntyyppisestä hierarkiasta tai tyyppillisestä ajallisesta taudinkulusta: sen mukaan tietäntyyppiset kognitiiviset ja kliiniset oireet ilmenevät samoihin aikoihin jopa siinä määrin, että näillä vaiheilla on tyyppinen kestoaikakin. AT-potilaan toimintakyvyssä tapahtuu samankaltainen asteittainen muutos kuin yksilön itsenäisten taitojen kehittyessä, mutta päinvastaiseen suuntaan. GDS jakaa Alzheimerin taudin seitsemään eri tasoon.^{61,62}

Taulukko 9 GDS-asteikko. ^{61,62}

Taso1	Ei kognitiivista heikentymistä, ei vaikeuksia arkielämässä suoriutumisesta
Taso2	Hyvin lievä subjektiivinen muistihäiriö: Unohtelee esineiden paikkoja ja nimiä, saattaa olla vaikeuksia sanojen löytämisessä.
Taso3	Vähäinen kognitiivinen häiriö: Vaikeuksia uuteen paikkaan matkustamisessa, vaikeuksia käsitellä ongelmia töissä, sanojen hakemista. Häiriöt tulevat esiin vain perusteellisessa haastattelussa ja tutkimuksessa.
Taso4	Kohtalainen kognitiivinen häiriö: Vaikeuksia monimutkaisissa tehtävissä, kuten taloudessa, kaupassa asioinnissa, suunnittelussa Ei kykene kunnolla seuraamaan ajankohtaisia asioita. Oireiden kieltäminen ja haasteista vetäytyminen yleistä.
Taso5	Kohtalaisen vaikea kognitiivinen häiriö: Ei enää selviydy itsenäisesti arkitoimista: tarvitsee apua vaatetuksen valitsemiseen, tarvitsee kehoitusta peseytymiseen. Ei pysty palauttamaan mieleen tärkeitä elämään liittyviä asioita, kuten kotiosoitettaan, lastenlastensa nimiä, yms. Ajan ja paikan taju on hämärtynyt.
Taso6	Vaikea kognitiivinen häiriö: On enimmäkseen tietämätön lähiajan tapahtumista ja omista kokemuksistaan. Vuorokausirytmä usein häiriytynyt. Voi esiintyä pakko-oireita, ahdistuneisuutta ja harhaluuloja. Pukeutuminen, peseytyminen eikä WC-käynnit onnistu ilman apua.
Taso7	Hyvin vaikea kognitiivinen häiriö: Puhekyky rajoittuu 5-6 ymmärrettävään sanaan, puhe usein yksittäisiä ymmärrettäviä sanoja. Ei kykene kävelemään tai istumaan ilman apua. Ei osaa hymyillä eikä kannattele päätään.

Alkuperäisen GDS-asteikon tarkkuutta on parannettu lisäämällä siihen FAST (Functional assessment and staging) –asteikkoon pohjautuvat tarkennukset vaikean ja hyvin vaikean AT:n arviointiin.

6.2.2 Clinical dementia rating scale (CDR)

CDR on luokitusasteikko kognition heikentymisen ja etenevän muistisairauden asteen arviointiin.

Suomalaisen väestötutkimuksen perusteella se soveltuu myös kliiniseen muistisairauden seulontaan⁶³. CDR-testi perustuu omaisen ja potilaan haastatteluun sekä kliiniseen arviointiin. Haastattelun perusteella annetaan CDR-luku (**Taulukko 10**). ^{60,64}

Taulukko 10 CDR-asteikko ja potilaan toimintakyky.

CDR-asteikko	Potilaan toimintakyky
CDR 0 Ei dementiaa	Ei muistin huonontumista, paitsi satunnaista pientä unohtelua. Täysin orientoitunut, selviää arkielämästä ongelmitta.
CDR 0,5 Mahdollinen	Lievää jatkuvaa muistamattomuutta. Täysin orientoitunut lukuun ottamatta pieniä vaikeuksia aikasuhteissa. Yhteisöllinen elämä vain vähän heikentynyt ja kykenee huolehtimaan itsestään täysin.
CDR 1 Lievä	Kohtalaista muistin huonontumista, etenkin viimeaikaisten tapahtumien kanssa. Muistin heikentyminen vaikuttaa arkielämään. Lievää, mutta selkeää huonontumista arkielämän toiminnoissa: luopunut monimutkaisista kotiaskareista ja harrastuksista. Tarvitsee kehoituksia ja muistutuksia.
CDR 2 Keskivaikea	Vaikea muistihäiriö, vain hyvin opittu aines säilyy; uusi aines unohtuu pian. Suuria vaikeuksia aikasuhteissa, usein desorientoitunut ajasta ja paikasta. Merkittäviä ongelmia käsitellä ongelmia ja yhtäläisyyksiä. Sosiaalinen arvostelukyky heikentynyt, kotona vain yksinkertaiset askareet onnistuvat. Tarvitsee apua pukeutumisessa, hygieniassa ja henkilökohtaisten asioiden hoidossa.
CDR 3 Vaikea	Vaikea muistihäiriö, vain pirstaleita säilynyt. Orientoitunut vain henkilöön. Arvostelukyvytön ja kyvytön ratkaisemaan ongelmia. Ei itsenäistä toimintaa kodin ulkopuolella eikä juuri kotonakaan. Tarvitsee paljon apua itsestä huolehtimiseen, usein inkontinentti.

6.3 Laboratoriotutkimukset

6.3.1 Verikokeet

Verikokeilla pyritään löytämään muistioireen taustalla olevia mahdollisia muita syitä. Muistisairautta epäiltäessä tulee ottaa aina perusverenkuva, Na, K, Ca, TSH, B₁₂-vitamiini, Krea, ALAT ja verensokeri. Sokeritason muutoksiin liittyy myös kognition muutoksia ja toistuvat hypoglykemiat tai jatkuva hyperglykemia voi johtaa peruuttamattomiin vaurioihin. Hypotyreoosin ja B₁₂-vitamiinin puutoksen huomaaminen ajoissa on tärkeää pysyvien vaurioiden ehkäisemiseksi. Suomen geriatriisella poliklinikan potilaista kaikkiaan 4,7 %:lla todettiin parannettavissa oleva syy muistihäiriön taustalla. ^{1,65}

6.3.2 Selkäydinnestetutkimukset

Selkäydinnestetutkimus ei kuulu kaikkien muistipotilaiden primaaritutkimuksiin. Alzheimerin taudissa selkäydinnesteen fosfo-tau- ja tau-proteiinin pitoisuus on kohonnut ja A β 42-proteiinin pitoisuus alentunut; niiden määrittäminen auttaa varhaisdiagnostiikassa ja erotusdiagnostiikassa esim. depression¹³.

Selkäydinnestetutkimusta tulee harkita, jos kyseessä nopeasti etenevä ja taudinkulultaan epätyypillinen muistisairaus tai epäselvä valkean aineen sairaus.¹³

6.4 Kuvantaminen

Aivojen kuvantamistutkimus on aina välttämätön, jos potilaan aivovauriosta aiheutuu psyykkisiä oireita, ja sillä pyritään sulkemaan pois kaikki kallonsisäiset muistisairauksien aiheuttajat, kuten normaalipaineinen hydrokefalia, aivokasvain tai krooninen subduraalihakemooma. Magneettikuvaus on ensisijainen kuvantamismenetelmä muistipotilailla.^{66,67} Se on TT-kuvausta herkempi ja tarkempi menetelmä aivojen rakennemuutosten, valkean aineen muutoksien ja esimerkiksi rajatumpien iskeemisten vaurioiden havaitsemiseksi⁶⁷. Aivojen tietokonetomografia riittää kuitenkin leikkausta edeltävien tilojen, esim. kasvaimet ja subduraalihakemooma, ja kliinisesti merkittävien aivoinfarktien toteamiseen.

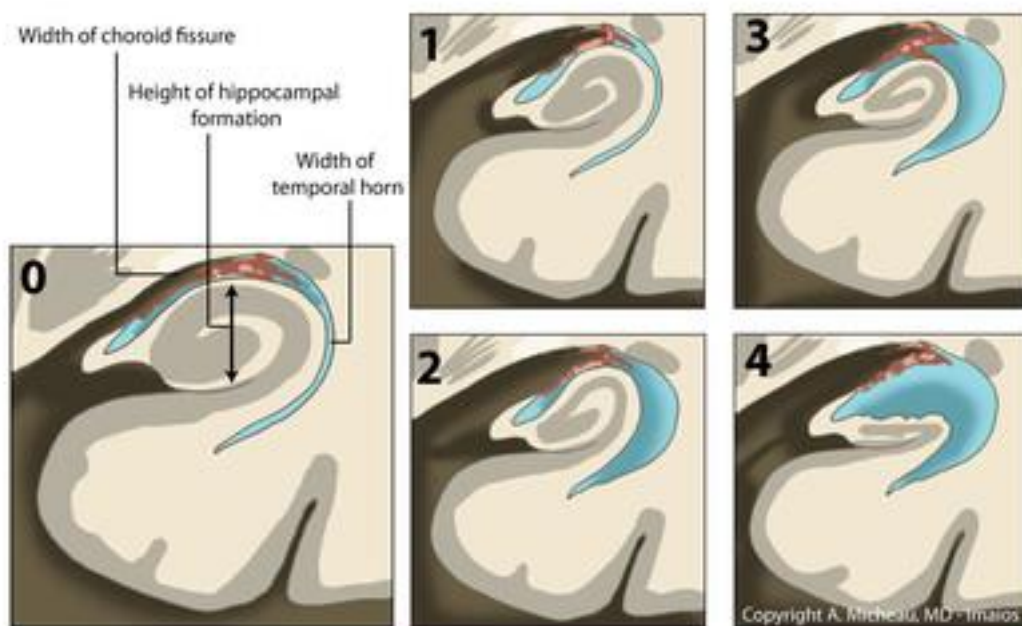
Alzheimerin diagnostiikassa keskeistä on hippokampuksen atrofian eli kudoksen arviointi. Muutos luokitellaan yleensä neliporaisesti normaaliin, lievään, kohtalaiseen ja vaikeaan, joita arvioidaan käyttäen apuna scheltensin asteikkoa^{18,68}. Luokittelussa voidaan käyttää apuna mallikuvastoja (**Kuva 3**). Arvioinnissa huomiota kiinnitetään fissura choroideaan ja hippokampuksen korkeuteen.

Toiminnalliset kuvantamismekanismit, kuten SPET (yksifotoniemissiotomografia) ja PET (positroniemiemissiotomografia), auttavat diagnostiikassa mutta tällä hetkellä lähinnä tutkimuskäytössä. Muun muassa aivojen amyloidimuodostus voidaan todeta PET-tutkimuksella, mutta tekniikka on vasta tutkimusvaiheessa. SPET-tutkimusta tehdään kuitenkin nykyään jo lähes kaikissa keskussairaaloissa ja voidaan käyttää diagnostiikassa. Alzheimerin taudille tyypillinen molemminpuolinen ohimo- ja päälaenlohon hyperperfuusio (verenvirtauksen lisääntyminen) löydös voidaan todeta PET-kuvasta.

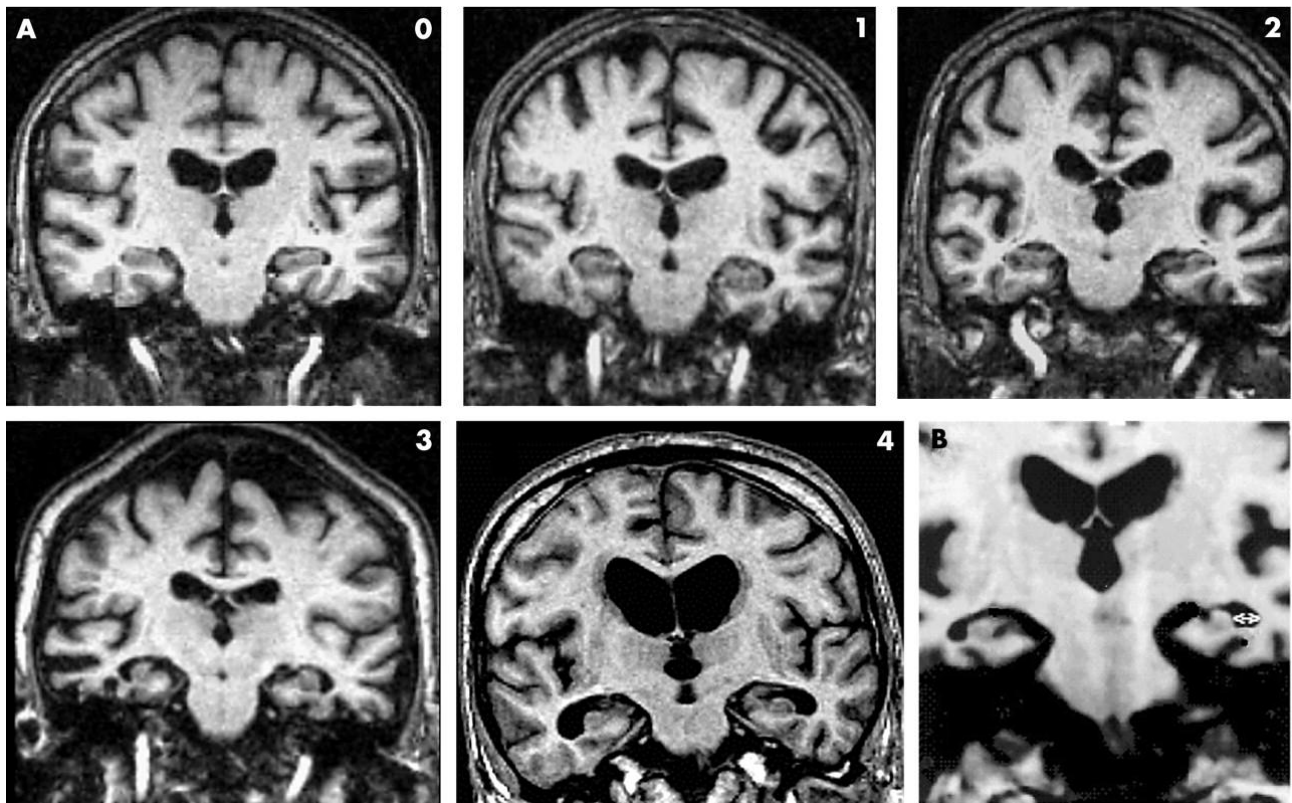
Alzheimerin taudin edetessä, sisemmän ohimolohkon (hippokampus, entorinaalinen kuorikerros ja amygdala) atrofiaa seuraa ohimolohkon neokortikaalinen ja myös yleinen sentraalinen ja kortikaalinen aivoatrofia, joka on asteeltaan vaikeampaa kuin normaaleilla ikääntyvillä.⁶⁷ Valkean aineen muutokset eivät ole AT:n ominaispiirre. Jo Alzheimerin varhaisvaiheessa hippokampukset kutistuvat noin 40% ja erityisesti vasemman puolen tilavuus korreloi sanalliseen muistisuoritukseen.

Muistipotilaiden kuvien tulkintaa vaikeuttaa se, että terveilläkin ikääntyvillä nähdään aivokammioiden ja aivouurteiden levenemistä sekä eriasteisia valkean aineen muutoksia^{66,67}. Yksilöllinen vaihtelu voi olla hyvinkin suurta, mutta kortikaalisen ja sentraalisen atrofian aste säilyy yleensä vähäisenä tai kohtalaisena. Joskus iäkkäillä ihmisillä näkyy leveä subaraknoidaalitila vaikka kammiot ja uurteet eivät ole leventyneet¹. Tämä ei ole merkki atrofiasta vaan on normaali ilmiö. TT:ssä keski-ikäisillä ja iäkkäillä potilailla näkyy usein symmetrisiä ja hentoja kalkkeumia pallidumissa, mikä ei myöskään ole poikkeava löydös.^{66,67,69}

MTA-Scale (Scheltens)



Kuva 2 Scheltensin luokitteluasteikko 0-4.



Kuva 3 MRI - Scheltensin luokitteluasteikko 0-4.

6.4.1 Positroniemissiotomografia (PET) ja Yksifotoniemissiotomografia (SPET)

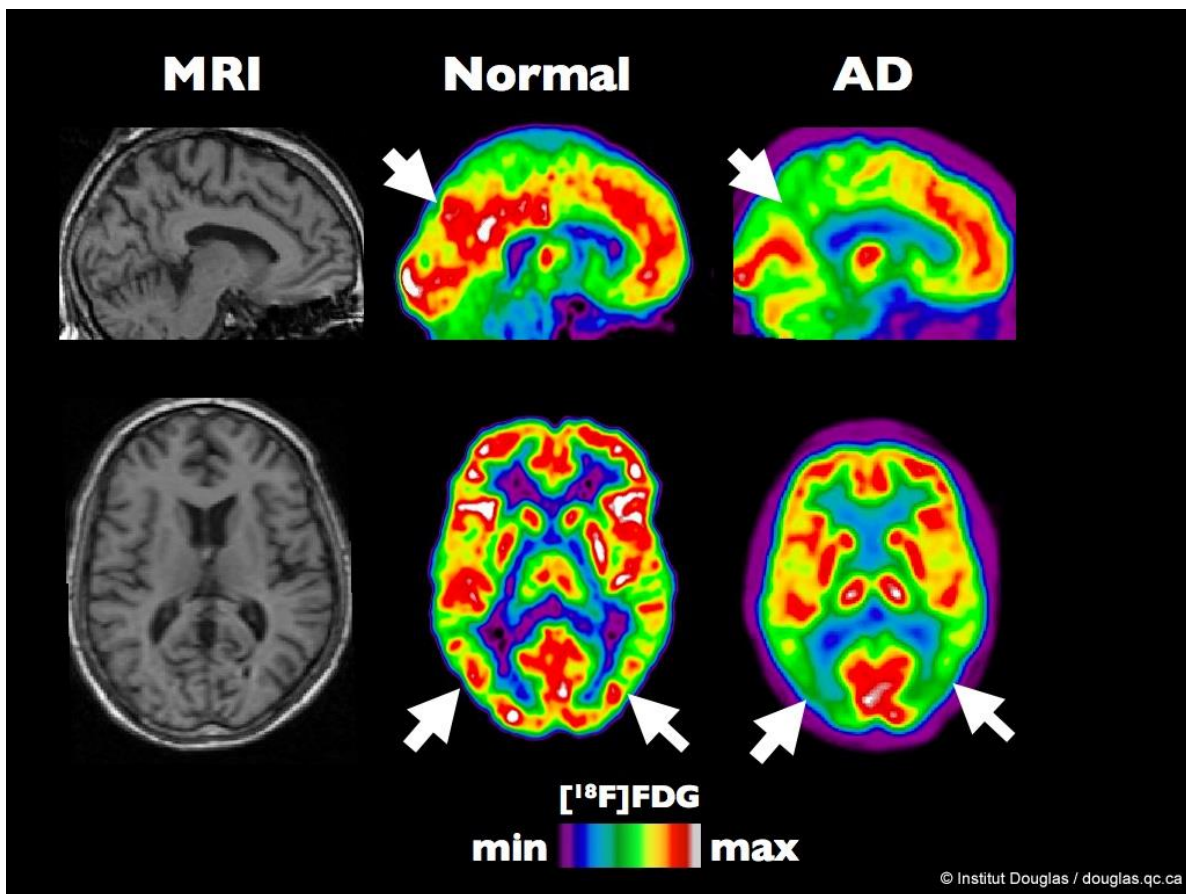
Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla havaitaan, että fluorodeoksiglukoosia (FDG) kertyy vähemmän temporoparietaalisille assosiaatioalueille sekä pidemmälle edenneessä taudissa myös frontaalisille alueille⁷⁰. Glukoosin kulutuksen väheneminen on yleensä symmetristä, mutta taudin varhaisessa vaiheessa voi olla myös toispuoleista. FDG:n kertymän vähentyminen on sitä voimakkaampaa, mitä vaikeammat kognitiiviset oireet ovat.⁷¹ Muutoksia voi havaita jo hyvin varhaisessa, jopa oireettomassa, Alzheimerin vaiheessa. Myös henkilöillä joilla on kohonnut riski sairastua Alzheimeriin, on todettu glukoosinkulutuksen vähentyneen¹.

Erotusdiagnostisesti PET-kuvauksesta on hyötyä esimerkiksi frontotemporaalidementian ja Alzheimerin taudin erottamisessa. Otsa-ohimolohkorappeumassa FDG:n väheneminen näkyy painotteisesti ohimolohkon etualueilla, kun Alzheimerissa löydös painottuu ohimolohkon ja päälaenlohkon takaosiin.

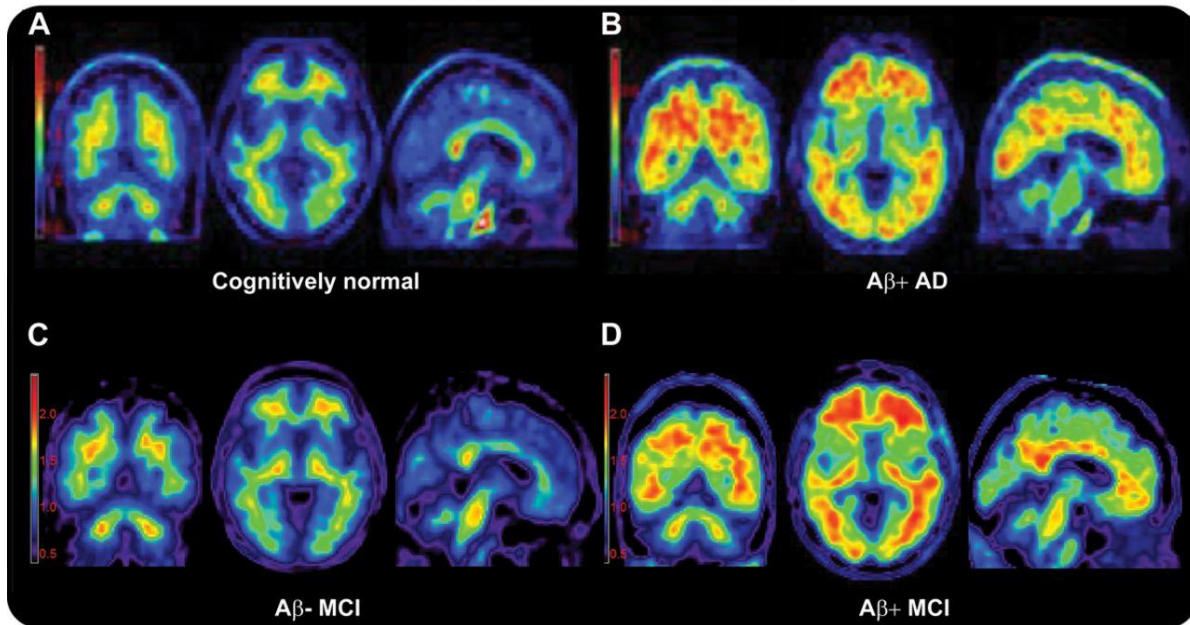
Uudet PET merkkiaineet mahdollistavat tau-proteiinin tai beta-amyloidikertymien kuvantamisen elävillä ihmisillä¹³. Eniten tutkittu ja käytetty amyloidikuvantamisen PET merkkiaine on plakkin histopatologisissa värjäyksissä käytetyn tioflaviinin johdannainen PIB. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla todetaan

lisääntynyt PIB:n kertymä erityisesti frontaalisen ja parietaalisen kuorikerroksen alueella sekä posteriorisen gyrus cingulin alueella. Lisääntynyt PIB kertymä ennustaa voimakkaasti Alzheimerin kehittymistä seurannan aikana henkilöillä, joilla on lievä kognitiivinen heikentyminen. ^{71,72}

Uusissa AT:n tutkimuskriteereissä on yhtenä diagnoosia tukevana piirteenä muutos toiminnallisissa kuvantamistutkimuksissa, erityisesti FDG-vähentyminen tai lisääntynyt PIB. SPET-tutkimuksessa on havaittu, että AT-potilaiden aivojen verenvirtaus on heikentynyt ohimo- ja päälakilohkojen taka-alueilla, mikä korreloi suoritukseen MMSE-testissä. ^{70,72-74}



Kuva 4 FDG PET - Fluorodeoksiglukoosin kertymän väheneminen Alzheimerin taudissa.



Kuva 5 PIB PET - beta-amyloidikertyminen A:normaalilla, B:Alzheimer potilaalla, C:Lievä kognitiivinen heikentyminen (ei vielä beta-amyloidikertymistä), D:lievä kognitiivinen heikentyminen(jossa jo beta-amyloidin kertymistä).

6.5 Lisäselvitykset

Tilanteen mukaan saatetaan vaatia erityisosaamista (neurologi, neurokirurgi, geriatri, psykiatri tai psykogeriatrit). Laajaa neuropsykologista tutkimusta voidaan harkita seuraavissa potilasryhmissä ja tilanteissa: työikäiset, lieväoireiset, korkeasti koulutetut ja harjaantuneet, muistisairauden ja psykiatrisen sairauden erottamisessa, muiden neuropsykologisten sairauksien ja muistisairauksien erotus, työkyvyn arviointi, ongelmalliset oikeustoimikelpoisuuden ja ajokyvyn arviointi, sekä taudinkuvaan epätyypilliset piirteet. Muita lisätutkimuksia ovat selkäydinnesteen merkkiaineet, geneettiset tutkimukset, aivobiopsia ja aivojen histopatologinen tutkimus, sekä aivojen toiminnalliset kuvaukset (PET ja SPET).

6.6 Alzheimerin taudin diagnostiset kriteerit 2007

Alzheimerin taudin diagnostiikassa on kolme osaa: Pääkriteeri, tukevat piirteet sekä poissulkukriteerit. AT:n diagnoimiseksi tulee olla pääkriteeri(A), sekä yksi tai useampi tukeva piirre (B, C, D tai E)^{17,75}.

Poissulkukriteereillä suljetaan pois mahdolliset muut syyt jotka vaikuttavat kognitioon, kuten masennus.

Pääkriteerinä **(A)** on varhainen ja merkittävä episodisen muistin heikkeneminen, joka: 1) on edennyt vähitellen, vähintään kuuden kuukauden ajan (tieto potilaalta tai läheiseltä), 2) todetaan myös testauksessa, esimerkiksi CERAD:n avulla tai neuropsykologisessa tutkimuksessa sekä 3) voi olla ainoana oireena tai siihen voi liittyä muita kognitiivisia oireita AT:n alussa tai sen edetessä⁷⁵.

Tukevina piirteinä on **B)** sisemmän ohimolohkon atrofia magneettikuvassa, **C)** Poikkeava selkäydinnesteen biologinen merkkiaine (matala beeta-amyloidi-42, kohonnut fosfo-tau, kohonnut tau), **D)** Tyypillinen PET-löydös (vähentynyt glukoosiaineenvaihdunta molemmin puolin temporoparietaalisesti, amyloidin osoittaminen merkkiaineella) tai **E)** varmennettu autosomaalisesti dominantisti periytyvä mutaatio lähiomaisella^{1,75}.

Poissulkukriteereinä on taudin äkillinen alkua, varhainen kävelyhäiriö, epileptiset kohtaukset tai käytösoireet. Kliinisistä löydöksistä poissulkevia tekijöitä ovat paikalliset neurologiset löydökset, kuten toispuoleinen halvaus tai näkökenttäpuutokset, sekä varhaiset ekstrapyramidaalioireet. Poisluettavissa on myös muut kognitioon vaikuttavat sairaudet, kuten muut muistisairaudet, vakava masennus, aivoverenkierron häiriöt, toksiset tai aineenvaihdunnan häiriöt, sekä tulehdukseen tai aivoverenkierron häiriöön sopiva löydös ohimolohkossa.

Todennäköisen AT:n kriteerit täyttyvät, jos on joko aivobiopsia tai obduktiopatologiseen näytteeseen perustuva histopatologinen varmistus AT:sta, tai jos AT:n kriteerit täyttyvät ja tämän tueksi on geneettisen mutaation näyttö.

7 ALZHEIMERIN TAUTI JA EROTUSDIAGNOSTIIKKA

Alzheimerin tauti on yleisin etenevä muistisairaus – kaikista etenevää muistisairautta sairastavista noin 70%:lla on AT. Lukuun ottamatta muistin ja tiedonkäsittelyn muutoksia, muut neurologiset oireet ja löydökset ovat harvinaisia taudin alkuvaiheessa. AT:n diagnoosi ei ole poissulkudiagnoosi, vaan se perustuu tyypilliseen oirekuvaan sekä tautia tukeviin kliinisiin muutoksiin. Oirekuvan perusteella AT voidaan diagnosoida jo ennen laaja-alaista arkielviytymisen vaikuttavaa kognitiivista heikentymistä.^{45,76}

AT alkaa tyypillisesti muistioireella. Muisti onkin koko sairauden ajan vaikeimmin heikentynyt kognition osa-alue. Muistipainotteinen eli amnestinen AT on yleisin tyyppi ja se edustaakin noin 85% tautitapauksista¹. Varianttimuotojen ensioireina voi olla visuospatiaalisen toiminnan (posteriorinen kortikaalinen atrofia), kielellisten toimintojen tai toiminnanohjauksen heikentyminen ennen selvää muistioiretta.^{45,76}

Taulukko 11 Alzheimerin taudin luokitusasteikot Käypä hoidon mukaan.

Kognitiiviset oireet	Toimintakyvyn muutokset	Käyttöoireet	Somaattiset oireet
Lievä tauti (MMSE 18–26, GDS/FAST 3–4, CDR 0.5–1)			
Oppimisen heikkeneminen	Keskustelun seuraamisen vaikeutuminen	Apatia	Laihtuminen
Unohtamisen lisääntyminen	Lukemisen vähentyminen	Vetäytyminen	
Toiminnanohjauksen hidastuminen	Monimutkaisista harrastuksista vetäytyminen	Lisääntynyt ärtyvyys	
Päätelykyvyn heikkeneminen	Talouden suunnittelun vaikeutuminen	Ahdistuneisuus	
Keskittymiskyvyn heikkeneminen	Ongelmia rahankäytössä ja asioinnissa	Masennus	
Sanojen löytämisen vaikeutuminen	Ongelmia lääkityksestä huolehtimisessa	Harhaluuloisuus	
Laskemiskyvyn heikkeneminen	Työkyvyn heikkeneminen		
	Muistitukien käyttö		

Keskivaikea tauti (MMSE 10 – 22, GDS 4 – 6, CDR 1 – 2)			
Lähimuistin heikkous	Välineelliset toiminnot (IADL) eivät onnistu	Harhaluuloisuus	Laihtuminen
Puheen tuottamisen vaikeudet	Ruokailu ei onnistu	Hallusinaatiot	
Hahmotusvaikeudet	Asiamukaisessa pukeutumisessa vaikeuksia	Levottomuus	
Orientaation häiriöt	Tavaroiden kadottaminen	Vaeltelu	
Heikentynyt sairaudentunto	Eksyminen	Uni-valverytmin häiriöt	
Kätevyyden ongelmat	Muistuttelun tarve perustoiminnoissa (ADL)	Masennus	
Visuospatiaaliset vaikeudet		Pinnalliset sosiaaliset taidot säilyneet	
Vaikea tauti (MMSE 0–12, GDS/FAST 6–7, CDR 2–3)			
Rajoittunut puheentuotto	Perustoiminnot (ADL) eivät onnistu ilman apua	Levottomuus ja aggressiivisuus	Apraktinen, töpöttävä kävely
Huomattavat puheen ymmärtämisen vaikeudet	Inkontinenssi	Poikkeava motorinen käytös ja karkailu	Primaariheijasteet
Keskittymiskyvyttömyys		Uni-valverytmin häiriöt	Ekstrapyramidaalioireet
Vaikea apraksia		Masennus tai apatia	Sekundaarinen hauraus-raihnausoireyhtymä

7.1 Käyttöoireet

Käyttöoireilla tarkoitetaan dementiaa aiheuttaviin sairauksiin liittyviä psyykkisten toimintojen ja käyttäytymisen muutoksia, ja niitä esiintyy jossain vaiheessa noin 90%:lla muistisairauspotilaista ^{1,77}. Käyttöoireiden syntyyn vaikuttavat esimerkiksi ympäristö, sairauden aiheuttamat aivomuutokset, persoonallisuus ja elämänhistoria. Käyttöoireiden taustalla voi olla kuitenkin muistisairauden ohella myös muut sairaudet, kuten infektiot ¹. Muistisairauspotilailla äkillisten käyttöoireiden muutosten syyt pitäisikin pyrkiä selvittämään. Oireet johtuvat usein muistin heikkenemisestä, minkä vuoksi potilaan on vaikea tulkita ympäristöään tai ilmaista itseään.

Apatia, masennus ja ahdistuneisuus kuuluvat tavallisimpiin Alzheimerin taudin käytösoireisiin ⁷⁸. Niitä voi kuitenkin olla vaikea tunnistaa AT potilaan alentuneen kommunikointikyvyn vuoksi. Apatialla tarkoitetaan tunne-elämän latistumista ja välinpitämättömyyttä, sekä motivaation ja mielenkiinnon vähenemistä.

Tyypillisiä levottomuusoireita ovat tarttuminen, esineiden keräily, vaelteleminen ja ääntely tai kiroilu. Levottomuutta aiheuttavat usein kipu sekä jotkin lääkkeet. Levottomuus voi joskus ilmetä äkillisinä purkauksina, jotka voivat olla itku-, huuto- tai aggressiivisuuskohtauksia. Näitä saattaa esiintyä arkisissa tilanteissa, kuten avustetussa pukeutumisessa tai peseytymisessä, jossa potilas ei tunne hallitsevansa tilannetta. ^{1,77,78}

Persoonallisuus ei sinänsä yleensä muutu Alzheimerin taudissa, mutta muistin heikentymisen takia potilas ei aina kykene noudattamaan aikaisemmin oppimiaan tapoja, esimerkiksi olemaan ilmaisemaan tunteitaan kiroilematta. Tämä yhdessä muiden käytösoireiden, kuten apatian kanssa, saa läheiset tuntemaan AT-potilaan persoonallisuuden muuttuneen. ^{78,79}

Seksuaalisia käytösoireita on noin 10% AT sairastavista potilaista. Oireet saattavat vaihdella rivosta kielenkäytöstä aina julkiseen itsensä tyydyttämiseen, tai fyysiseen ahdisteluun. ⁷⁷



Kuva 6 Esimerkki keski-ikäisen Alzheimerin tautia sairastavan miehen oirekuvan progressiosta.

7.2 Alzheimerin taudin erotusdiagnostiikka

7.2.1 Otsa-ohimolohkorappeuma

Otsa-ohimolohkorappeumiksi kutsutaan ryhmää eteneviä sairauksia, jotka nimensä mukaisesti vaurioittavat erityisesti aivojen otsalohkoja. Otsa-ohimolohkorappeuma käsittää konsensuslausuman mukaan kolme prototyyppistä syndroomaa: frontotemporaalinen dementia, etenevä sujumaton afasia ja semanttinen dementia¹. Frontotemporaalisessa dementiaassa keskeistä on käyttäytymisen ja persoonallisuuden muutos; muisti on alkuvaiheessa paremmin säilynyt⁸⁰. Etenevässä sujumattomassa afasiassa puheen tuotto on työlästä ja puhe sisältää kieliopillisia virheitä. Potilaalla on sanojenlöytämisen- sekä luku- ja kirjoitusvaikeuksia. Semanttista dementiaa sairastava kärsii sanojen merkityksen hämärtymisestä; hänellä on vaikea-asteinen sanojenlöytämisenvaikeus, mutta puheen tuotto on sujuvaa. Kyky tunnistaa esineitä on heikentynyt, mutta muisti on suhteellisen hyvin säilynyt.⁸⁰ Työikäisistä etenevää muistisairautta sairastavista otsa-ohimolohkorappeumat kattavat noin 10 %, joidenkin arvioiden mukaan jopa 20 %⁸¹.

7.2.1.1 Frontotemporaalinen dementia

Frontotemporaalinen dementia alkaa yleensä 45 ja 65 ikävuoden välillä. Sairauden kesto vaihtelee 2:sta 20 vuoteen, mutta tyypillisimmin se kestää 8 vuotta. Sairastuvuudessa ei ole eroa sukupuolten välillä.^{80,82}

Persoonallisuuden ja käyttäytymisen muutos on keskeinen piirre frontotemporaalisessa dementiaassa. Potilailla esiintyy estottomuutta, tahdittomuutta, arvostelukyvyyttömyyttä, huolettomuutta, jne. Estottomuus esiintyy siten, että henkilö saattaa yhtäkkiä tehdä tai sanoa jotain, mitä ei normaalisti olisi tehnyt. Toisaalta frontotemporaalisen dementiaan piirteinä ovat aloitekyvyttömyys ja apaattisuus. Ilman ulkopuolisia ärsykeitä, potilas saattaa vain istua tekemättä mitään. Potilaan toiminta on hyvin ärsykepohjaista: esimerkiksi pöydällä oleva juomalasi juodaan, vaikka se olisi toisen.^{80,82}

Potilaiden on vaikea suorittaa tehtäviä, jotka vaativat päättelyä ja suunnittelua. Ärsykesidonnaisuuden takia frontotemporaalista dementiaa sairastava henkilö saattaa vaihtaa yhdestä tehtävästä toiseen, kun näkee sopivan ärsykkeen. Oman toiminnan monitorointi on heikentynyt niin, ettei henkilö havaitse omia tekemiään virheitä.⁸²

Myöhemmin potilailla voi esiintyä ekstrapyramidaalioireita, kuten kävelyvaikeuksia, hidasliikkeyttä ja lihasjäykkyyttä, sekä primitiivisiä refleksejä, kuten tarttuminen ja imeminen^{81,82}.

7.2.2 Lewyn kappale tauti

Lewyn kappale –tautiin liittyvässä kognitiivisessa heikentymisessä subkortikaalisten ja frontaalisten yhteyksien vaurioitumisesta aiheutuvat oireet ovat tyypillisiä. Muistivaikeudet eivät kuulu taudin alkuvaiheessa kliiniseen kuvaan, vaikkakin potilailla saattaa mieleenpainaminen olla tehotonta ja mieleenpalauttaminen työlästä. Viivästetyssä mieleenpalautuksessa tulos on yleensä parempi kuin AT-potilailla, koska vihjeet parantavat tulosta suhteellisesti enemmän. Sairauden edetessä muistin prosessointi kaikin puolin heikkenee.^{83,84}

Tyypillisesti Lewyn kappale -taudissa esiintyy tarkkaavuuden ja huomiokyvyn heikentymistä sekä vaikeuksia suunnitelmallisuutta vaativissa ja visuokonstruktiivisissa sekä visuospatiaalisissa suorituksissa. Ei-kognitiivisista oireista tavallisia ovat erityisesti visuaaliset hallusinaatiot. Lisäksi usein esiintyy masennusta ja motorisissa toiminnoissa parkinsonismin tyypillisiä oireita ja tasapainovaikeuksia. Tyypillistä on myös oireiden ja vireystilan vaihtelu.^{83,84}

7.2.3 Parkinsonin tauti

Parkinsonin taudissa havaittavat ekstrapyramidaalioireet ovat hallitsevia, ja ne ovat alussa epäsymmetrisiä. Lisäksi lepovapina on yleisempää kuin Lewyn kappaletaudissa. Hallusinaatiot tai muut psykoottiset oireet ilmaantuvat Parkinsonin taudissa myöhemmin ja ne liittyvät usein dopaminergiseen lääkeytykseen.^{85,86}

Kognitiivisten oireiden profiili on erilainen Parkinsonin taudissa kuin mitä Lewyn kappale –taudissa. On esitetty, että jos ekstrapyramidaalioireet alkavat yli 12 kuukautta aiemmin kuin kognitiiviset oireet, kyseessä olisi Parkinsonin tauti⁸⁵. Päinvastaisessa tilanteessa taas kyse olisi Lewyn kappale –taudista. Alzheimerin taudissa Ekstrapyramidaalioireet ilmaantuvat yleensä sairauden myöhäisemmässä vaiheessa ja ne ovat usein symmetrisiä. Lisäksi Parkinsonin taudille tyypillinen lepovapina on vähäistä. Tapahtumamuistin heikkous ja muut kognitiiviset oireet ovat hallitsevia Alzheimerin taudissa. Ne ovat voimakkaampia ja profiililtaan erilaisia kuin Parkinsonin taudissa. On kuitenkin mahdollista että henkilöllä on samanaikaisesti Parkinsonin tauti ja Alzheimerin tauti.⁸⁶

7.2.4 Vaskulaarinen kognitiivinen heikentyminen

Vaskulaarisessa kognitiivisessa heikentymisessä oireet ovat usein toiminnanohjauksen vaikeuksia eikä niinkään muistivaikeuksia. Näin näyttäisi tapahtuvan erityisesti pieniin aivoverisuoniin kohdistuvassa taudissa. Paikalliset tietyn kognitiivisen osa-alueen vaikeudet saattavat korostua esimerkiksi nimeämisessä tai hahmottamisessa, jos on kyse toistuvista laajemmista aivoinfarkteista. Erilaisista vaskulaarista muutoksista kärsivien potilaiden kognitiivinen profiili on erilainen, mutta kuitenkin tyypillisestä AT-potilaan profiilista poikkeava.^{87,88}

Taulukko 12 Yleisimpien muistisairauksien sairauden alkuvaiheessa esiintyviä kognitiivisia oireita. Frontotemporaaliseen dementiaan ei sisälly etenevä sujumaton afasia eikä semanttinen dementia, joiden alkuvaiheissa kielelliset vaikeudet hallitsevat oirekuvaa.^{1,82-84,87}

	Alzheimerin tauti	Vaskulaarinen kognitiivinen heikentyminen	Lewyn kappale – tauti	Frontotemporaalinen dementia
Kuvantamis-löydökset	Alkuvaiheessa löydökset usein normaalin rajoissa. Entorinaalikorteksi ja hippokampus kutistuu ensin, myöhemmin yleinen aivoatrofia.	Runsas valkean aineen muutokset, lakunaari-infarktit tai isot infarktit.	Alkuvaiheissa löydökset normaalin rajoissa. Mahdollisesti yleinen aivoatrofia, joskus painottuen frontaalisesti.	Löydökset alkuvaiheessa normaalin rajoissa. Otsa- ja ohimolohkon uni- tai bilateraalista atrofiaa.
Muisti	Yleensä ensimmäisenä oireena nopea unohtaminen. Muistivihjeistä ei hyötyä mieleenpalauttamisessa.	Muistissa säilyttäminen parempaa kuin Alzheimerissa. Hyötyy muistivihjeistä.	Mieleenpainaminen ja palauttaminen työlästä, mutta muistissa säilyttäminen parempaa kuin AT:ssa. Vihjeiden avulla muistaa.	Mieleenpainamisen ja – palauttamisen häiriöitä. Muistissa säilyttäminen parempaa kuin AT:ssa. Vihjeet auttavat muistamisessa.
Toiminnan-ohjaus	Taudin edetessä heikentyy yleensä seuraavana muistin jälkeen.	Vaikeudet toiminnanohjauksessa usein hallitsevia suhteessa muistivaikeuksiin.	Erityisesti tarkkaavaisuus ja huomiokyky heikentynyt	Yleensä ensimmäinen kognitiivinen muutos: Juuttuvuus (perseveraatio) ja inhibitoriset tavallisia.
Kielelliset toiminnot	Sanojen lievää löytämistä vaikeutta usein jo taudin alkuvaiheessa.	Voi olla heikentymistä vaskulaarimuutosten sijainnista riippuen.	Säilyvät pitkään sairauden edetessä.	Ei afasiaa, mutta puhe usein poikkeavaa. Perseveraatio, ekolalia tai mutismi mahdollisia.
Avaruudelliseen hahmottamiseen liittyvät tehtävät	Alkuvaiheessa ei yleensä spesifiä vaikeutta, mutta yleistä heikentymistä monimutkaisissa tehtävissä.	Voi olla heikentymistä vaskulaarimuutosten sijainnista riippuen.	Yleensä esiintyy piirrosteissa vaikeutta.	Suunnitelmallisuutta vaativissa visuostruktiivisissa suorituksissa vaikeuksia.
Persoonallisuus, luonne ja sosiaalisuus	Alkuvaiheessa usein vetäytyy sosiaalisista tilanteista.	Säilyvät pitkälle sairauden edetessäkin	Muutoksia yleensä jo alkuvaiheessa	Selvä muutos alkuvaiheessa suhteessa kognitiivisiin toimintoihin
Erityispiirteitä	Tiedostaa huonosti oireensa	Oirekuva vaihtelee vaskulaaristen muutosten sijainnista riippuen.	Oireiden ja vireystilan vaihtelu, visuaalisia hallusinaatioita.	Tiedostaa huonosti oireensa
MMSE	Heikkenee tasaisesti taudin edetessä. Alkuvaiheessa usein normaalirajoissa.	Alkuvaiheessa usein normaalin rajoissa oleva kokonaistulos: joissakin osioissa vaikeuksia	Piirrostehtävässä usein vaikeuksia.	Alkuvaiheessa ei yleistä heikentymistä. Vaikein osio on taaksepäin laskeminen.

8 MUISTISAIRAUKSIEN HOITO

Muistisairauslääkkeitä käytetään Alzheimerin taudin ja Parkinsonin taudin dementian hoitoon. Suomessa kliinisessä käytössä ovat donepetsiili, galantamiini, rivastigmiini ja memantiini. Näistä kolme ensimmäistä ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjiä (AKE-estäjiä) ja ovat ensisijaisia Alzheimerin taudin hoidossa.

Memantiini toimii glutamaatin NMDA-reseptorin estäjänä.⁸⁹

8.1 Muistilääkkeet

8.1.1 Asetylikoliiniesteraasin estäjät

Aivojen sisäosista aivokuorelle nouseva kolinerginen hermotus aktivoi laaja-alaisesti hermosoluja, ja parantaa niiden toimintavalmiutta. Normaalisti presynaptisista neuroneista vapautuva asetyylikoliini aktivoi postsynaptisen neuronin muskariini- ja nikotiinireseptoreita. Synapsiraossa oleva asetyylikoliiniesteraasi (AKE) hydrolysoi ja inaktivoi vapautunutta asetyylikoliinia. Monissa muistisairauksissa tämä kolinerginen järjestelmä vaurioituu, eikä presynaptisesta neuronista erity normaalia määrää asetyylikoliinia synapsirakoon. AKE-estäjillä vähennetään hajoavan asetyylikoliinin määrää synapsiraossa, jolloin sitä sitoutuu enemmän muskariini- ja nikotiinireseptoreihin. Näin maksimoidaan vaikutukset postsynaptisiin neuroneihin ja siten kolinerginen hermoviestintä tehostuu.⁸⁹

8.1.2 NMDA-antagonismi

Glutamaatti on aivojen merkittävin eksitatorinen välittäjäaine ja se vastaakin noin 75 % aivojen eksitoivasta neurotransmissiosta. Alzheimerin tautiin ja osittain myös muiden muistisairauksien patogeneesiin liittyy glutamaattivälitteisen neurotransmission kontrollin pettäminen. Beeta-amyloidin toksinen vaikutus lisää glutamaatin vapautumista ja vähentää sen takaisinottoa soluun. Tämän seurauksena synaptisen glutamaatin määrä on koholla. Glutamaatti vaikuttaa NMDA-, AMPA- ja kainaatireseptoreiden kautta, ja erityisesti kahta ensimmäistä on lähes kaikissa aivojen neuroneissa. NMDA-reseptorin aktivaation

seuraksena kalsium-ionit virtaavat solun sisälle, mikä normaalioloissa johtaa synaptisten yhteyksien vahvistumiseen ja täten muistamiseen. Alzheimerin taudissa koholla oleva glutamaatti johtaa liiallisen kalsiumin sisäänvirtaukseen aiheuttaen neuronien turpoamista ja solukuolemaa. Sitoutumalla NMDA-reseptoriin, memantiini säätelee glutamiinin sitoutumista ja estää ylimääräisen kalsiumin sisäänvirtauksen.⁸⁹

8.1.3 Donepetsiili

8.1.3.1 Annos

Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, joka on alin tehokas annos. Annos nostetaan neljän viikon jälkeen 10 mg kerran vuorokaudessa.⁹⁰

8.1.3.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen tapahtuu melko hitaasti mutta lähes täydellisesti, ja plasman huippuarvo saavutetaan noin viiden tunnin kuluttua. Ruoka ei vaikuta absorptioon. Donepetsiili sitoutuu plasman proteiineihin 96 %:sti. Puoliintumisaika Alzheimer potilailla on noin 100 tuntia. Donepetsiili metaboloituu maksan kautta, mutta noin 30 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Lievä tai keskivaikea maksan ja munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta kinetiikkaan.⁹¹

8.1.3.3 Yhteisvaikutukset

Fluoksetiini, ketokonatsoli ja muut CYP3A4:ää ja 2D6:ta estävät lääkkeet saattavat estää donepetsiilin hajoamista ja entsyymi-induktorit kuten alkoholi ja karbamatsepiini voivat laskea pitoisuuksia. Donepetsiilillä ei ole vaikutuksia digoksiinin, simetidiinin tai teofylliinin kinetiikkaan.⁹²

8.1.3.4 Haittavaikutukset

5 mg annoksella voi esiintyä ripulia, unettomuutta ja lihaskramppeja.

10 mg annoksella edeltävien lisäksi myös pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta sekä huimausta.⁹⁰

8.1.4 Galantamiini

8.1.4.1 Annos

Aloitusannos on 8 mg kerran vuorokaudessa. Annos nostetaan neljän viikon välein ensin 16 mg kerran vuorokaudessa (alin tehokas annos) ja sitten 24 mg kerran vuorokaudessa.⁹⁰

8.1.4.2 Farmakokinetiikka

Galantamiinin imeytyminen on nopeaa ja täydellistä. Plasman huippuarvo saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluessa. Ruoka hidastaa imeytymistä mutta ei vaikuta imeytymisen kokonaismäärään. Se sitoutuu plasman proteiineihin 18 %:sti. Puoliintumisaika on noin kuusi tuntia. Galantamiini metaboloituu maksassa, mutta 25 - 40 % erittyy virtsaan muuttumattomana. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta hidastaa eliminaatiota.⁹¹

8.1.4.3 Yhteisvaikutukset

Paroksetiini, fluoksetiini, erytromysiini, ketokonatsoli ja kinidiini hidastavat galantamiinin metaboloitumista ja lisäävät kolinergisten haittavaikutusten esiintyvyyttä. Käytettynä beetasalpaajien tai digoksiinin kanssa galantamiini ovi hidastaa pulssia.⁹²

8.1.4.4 Haittavaikutukset

Galantamiinin käyttö voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ruokahaluttomuutta, huimausta ja päänsärkyä.⁹⁰

8.1.5 Rivastigmiini

8.1.5.1 Annos

Rivastigmiinia on saatavilla suun kautta nautittavina tablettina, depotlaastarina ja oraaliliuoksena. Laastarin ja kapselin tehot ovat yhtäsuuret mutta laastarihoidossa haittavaikutukset ovat vähäisemmät. Aloitusannos on 1,5 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa ja annosta nostetaan neljän viikon välein 3 mg:aan, 4,5 mg:aan ja 6 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Laastarihoidossa laastari vaihdetaan kerran vuorokaudessa. Hoito aloitetaan laastarilla, joka erittää rivastigmiinia 4,6 mg vuorokaudessa ja vaihdetaan kuukauden kuluttua 9,5 mg erittävään laastariin.⁹⁰

8.1.5.2 Farmakokinetiikka

Tabletti imeytyy suolesta lähes täydellisesti ja nopeasti. Hyötyosuus vaihtelee 35 % ja 70 % välillä ja kasvaa annoksen myötä. Ruoka hidastaa lääkkeen absorptiota. Rivastigmiini eliminoiduu metaboloitumalla koliiniesteraasien (AKE ja BuKE) vaikutuksesta. Se ei erity muuttumattomana virtsaan, mutta noin 1 % päätyy ulosteisiin. Maksan(miksi, Buke tuotetaan maksassa ja se metaboloii rivastigmiinia) ja munuaisten vajaatoiminta lisää plasmapitoisuuksia.⁹¹

8.1.5.3 Yhteisvaikutukset

Anestesian aikana rivastigmiini voi tehostaa suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta.

Rivastigmiini voi lisäksi häiritä antikolinergisten lääkeaineiden vaikutusta ja estää muiden lääkkeiden butyrylkolinesterasivälitteistä (BuKE) metaboliaa.⁹²

8.1.5.4 Haittavaikutukset

Kapselit voivat aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ruokahaluttomuutta, huimausta ja päänsärkyä. Laastarilla ei ole todettu olevan muita kuin lume haittavaikutuksia.⁹⁰

8.1.6 Memantiini

8.1.6.1 Annos

Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa ja annosta nostetaan sama määrä viikon välein niin, että kuukauden kuluttua saavutetaan ylläpitoannos 20 mg vuorokaudessa. Memantiini annostellaan joko tabletteina tai tippoina.⁹⁰

8.1.6.2 Farmakokinetiikka

Memantiini imeytyy hitaasti mutta lähes täydellisesti, eikä ruoka vaikuta sen imeytymiseen.

Eliminoituminen tapahtuu suurimmaksi osaksi muuttumattomana munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoiminta hidastaa memantiinin eliminaatiota, mutta maksan vajaatoiminnalla ei ole todettu olevan yhteyttä. Memantiini ei inhiboi CYP-entsyymejä, eikä vaikuta donepetsiilin farmakokinetiikkaan.⁹¹

8.1.6.3 Yhteisvaikutukset

Memantiinin ja amantadiinin (influenssavirus A ja parkinsonin tauti) yhtäaikaista käyttöä tulisi välttää, koska vaarana on farmakotoksinen psykoosi. Muut lääkeaineet (simetidiini, ranitidiini, prokainamidi, kinidiini, kiniini ja nikotiini), jotka käyttävät samaa munuaisten kationikuljetusjärjestelmää kuin memantiini, voivat memantiinin kanssa aiheuttaa plasmapitoisuuden nousun.⁹²

8.1.6.4 Haittavaikutukset

Memantiini on yleensä hyvin siedetty ja haittavaikutuksia esiintyy huomattavasti vähemmän kuin AKE-estäjillä. Yleisimmät haittavaikutukset ovat aistiharhat, sekavuustilat, huimaukset, päänsärky ja väsymys, mutta näitäkin tavataan vain noin 1 – 10 %.⁹⁰

8.2 Käyttöoireiden hoito

Käyttöoireita voidaan hoitaa, kun ne haittaavat potilasta tai heikentävät potilaan omatoimisuutta tai sosiaalista vuorovaikutusta. Hoito on aiheellista myös silloin, jos oireet aiheuttavat vaaraa joko potilaalle itselleen tai muille. Lääkkeettömät hoidot ovat ensisijaisia käyttöoireiden hoidossa. Lääkkeettömiä hoitoja ovat muun muassa omaisten tuki ja ohjaus, hyvä perushoito (ravitsemus, nesteytys, kivun hoito ym.), luovat terapiat (esimerkiksi musiikki, tanssi ja käden taidot), liikunta ja kuntouttava päivätoiminta.^{1,77,79,93}

Jos Alzheimerin taudin asianmukaisella lääkityksellä ei saada toivottua käyttöoireiden vähenemistä, voidaan psykelääkkeitä käyttää vaikeimpien levottomuus- ja psykoosioireiden hoitoon, mutta moniin vaikeisiin oireisiin niistä ei ole apua. Psykelääkkeet eivät myöskään auta kuljeskeluun, tavaroiden keräilyyn ja kätkemiseen, hyperseksuaalisuuteen tai itsensä vahingoittamiseen. Useiden samankaltaisten psykelääkkeiden yhteiskäyttöä on pyrittävä välttämään.^{79,89,94}

8.2.1 Bentsodiatsepiinit

Kliinisesti on havaittu pienien annosten keskipitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja auttavan lyhytaikaisessa käytössä käytösoireiden hoidossa. Hyödyt ja haitat kuitenkin tulee arvioida ikääntymiseen liittyvän lääkkeen metabolian ja jakaantumistilavuuden takia.

8.2.2 Masennuslääkkeet

Sertraliini voi olla turvallinen ja tehokas dementiapotilaan masennuksen hoidossa⁹⁵. Trisyklisistä depressiolääkkeistä ei luultavasti ole hyötyä dementiaan liittyvässä masennuksessa⁹⁶. Antikolinergisesti vaikuttavat lääkkeet taas lisäävät kognitiivisia ongelmia ja voivat liittyä jopa dementiatasaisen oirekuvan kehittymiseen⁹⁷.

8.2.3 Psykoosilääkkeet

Psykoosilääkkeet saattavat lisätä aivoverenkierron häiriöitä ja kuolleisuutta dementiapotilailla⁹⁸. Tämän takia psykoosilääkkeitä voidaan käyttää ainoastaan vaikeimpien psykoottisten oireiden ja levottomuutena tai aggressiivisuutena ilmenevien käytösoireiden lyhytaikaisessa hoidossa. Lääkkeiden tarvetta tulee arvioida riittävän tiheästi ja säännöllisesti. Enemmän kuin kolme kuukautta jatkuneen neuroleptilääkityksen lopettaminen ei heikentäne potilaiden kognitiota tai toimintakykyä eikä lisää käytösoireita, mutta saattaa vähentää kuolleisuutta.^{94,99}

Dementiaan liittyvät vaikeat käytösoireet ovat vain risperidonin virallinen käyttöaihe. Risperidoni on tehokas laitospotilaiden dementiaan liittyvien käytösoireiden hoidossa.^{100,101}

9 MUISTISAIRAAN OIKEUDELLINEN TOIMINTAKYKY

Muistisairaus-diagnoosin saatuaan potilaan toimintakykyä arvioidaan jatkohoito- ja kuntoutussuunnitelman teon yhteydessä. Tällöin arvioidaan työkykyä, ajokykyä, aselupa-asioita ja oikeustoimikelpoisuutta. Jos lääkärin on syytä epäillä esimerkiksi potilaan ajokykyä, tulee hänen tehdä asiasta lausunto poliisille ajoluvan peruuttamiseksi.

9.1 Ajokyky

Etenkin iäkkään ihmisen ajokykyä arvioivaan lääkärintutkimukseen täytyy liittää aina arvio kuljettajan kognitiivisista toiminnoista. Yleisesti muistioireiden seulonnassa käytössä olevat testit eivät ole riittävän erottelevia ajatellen jäljellä olevaa kykyä suoriutua autolla ajamisesta. Neuropsykologisista tehtäväosioista avaruudellisista hahmottamista mittaavissa kuvankopioimistehtävässä suoriutuminen korreloi parhaiten liikennekäyttämiseen.¹⁰²

Mikäli kyseessä on etenevä muistisairaus, täytyy ajokyky arvioida aina uudelleen riittävän tiheästi. Ennusteen arvoimiseksi on konsultoitava neurologia. Sopiva aikaväli vaihtelee kuudesta kuukaudesta kahteenkin vuoteen.¹⁰²

Kun epäillään ajokyvyn huononemista ajo-oikeuden ollessa voimassa, voidaan iäkästä kuljettajaa pyytää antamaan vapaaehtoisesti käytännön ajonäyte. Riittävän pitkä ajonäyte yhdistettynä neuropsykologisiin tutkimuksiin sekä potilaan tuntevan lääkärin ja mahdollisesti vielä geriatriin tai neurologin arvioihin on useimmiten paras yhdistelmä ajokyvyn arvioon.¹⁰²

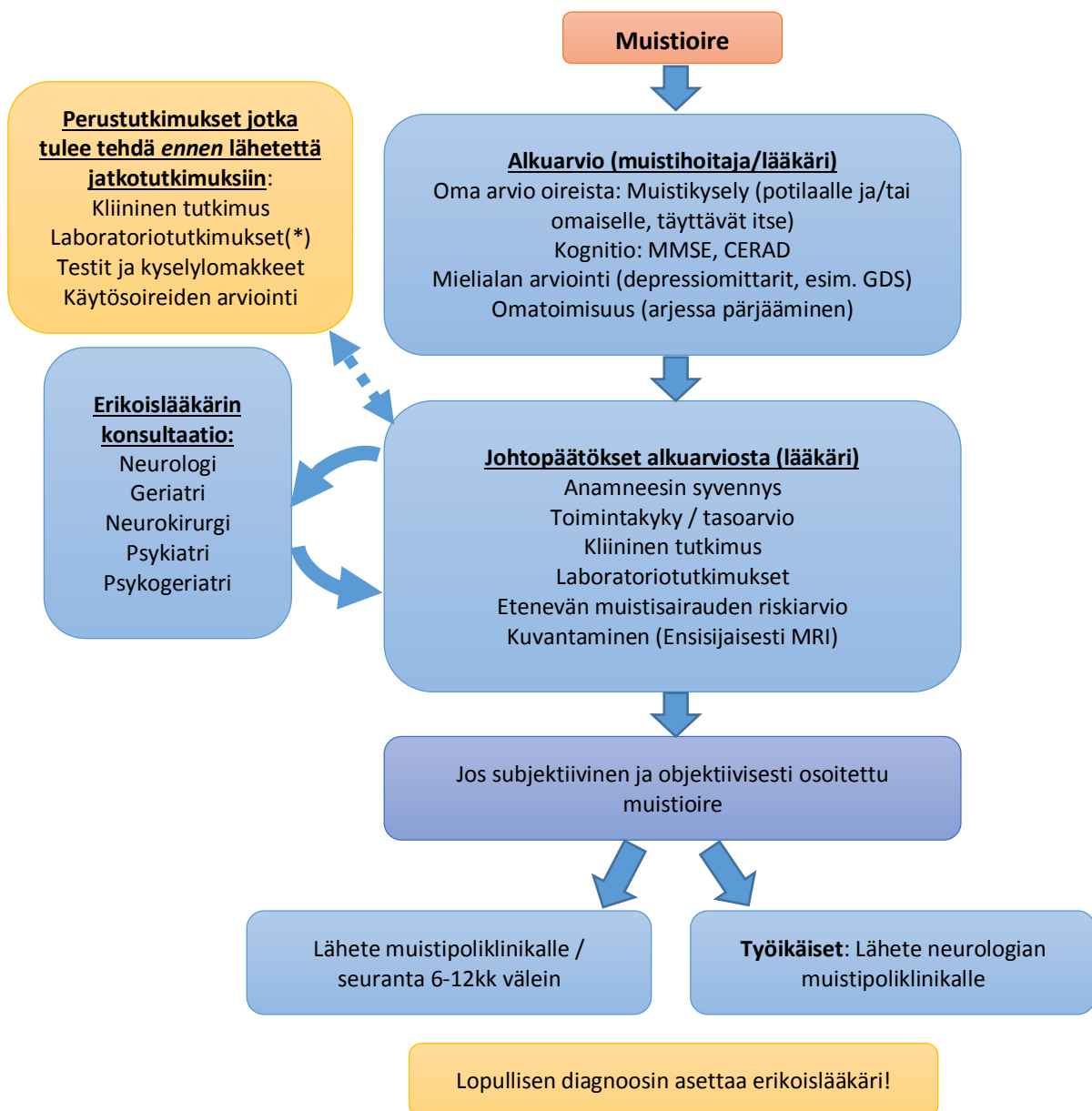
Lääkärin on tehtävä ilmoitus poliisille siinä tapauksessa, että hän toteaa tutkitavan terveydentilan heikentyneen muuten kuin tilapäisesti siten, etteivät ajokorttiluvan edellyttämät terveysvaatimukset täyty. Lääkärin on kuitenkin kerrottava potilaalle ilmoitusvelvollisuudesta ja terveydentilan vaikutuksesta ajokykyyn ennen ilmoituksen tekemistä. Poliisille lähetetään kopio lääkärintodistuksesta, joka sisältää ainoastaan lääkärin tekemät johtopäätökset ja mahdolliset lisätoimenpiteet. Lääkärin tulee pyrkiä saamaan suostumus tietojen lähettämiseen. Ilman tutkitavan suostumista lausunnon voi lähettää poliisille vain, jos ajoterveydestä annettavan lääkärinlausunnon johtopäätöksissä ajoluvan terveysedellytykset eivät täyty. Vaatimuksena on myös, että tila on pysyvä.¹⁰²

9.2 Aselupa

Terveystä johtuvaa aseenkäsittelyluvan raukeamista on käsitelty ampuma-aselaissa pykälässä 29 (Aseenkäsittelyluvan raukeaminen ja peruuttaminen), kohdassa 4: *”luvanhaltijaa on hänen terveydentilansa taikka omaa tai toisen turvallisuutta vaarantavan elämäntapansa tai käyttäytymisensä vuoksi pidettävä sopimattomana kuljettamaan, säilyttämään tai muuten käsittelemään ampuma-aseita, aseiden osia, patruunoita tai erityisen vaarallisia ammuksia”*. Tällöin voidaan tehdä lausunto aseluvan peruuttamisesta.

10 HOIDON PORRASTUS

Muistisairauden epäily ja tunnistus tapahtuvat ensisijaisesti perusterveydenhuollossa. Potilaat tai potilaan omaiset ilmaisevat usein huolensa potilaan lähimuistin heikkenemisestä. Sosiaalinen toimintakyky on usein tässä vaiheessa säilynyt, mutta muistioire voi haitata töitä tai arkiaskareita. Monissa kunnissa toimii muistisairauksiin erikoistuneita muistipoliklinikoita, joiden muistihoitajalle voi varata ajan ilman lääkärin lähetettä. Muistihoitajan vastaanotolla käydään läpi oirekuvaa, täytetään muistikysely ja voidaan suorittaa muistitestejä. Muistisairautta sairastavalle nimetään muistikoordinaattori, joka toimii yhdessä lääkärin kanssa. Säännöllinen seuranta keskitetäänkin muistikoordinaattorille. Muistihoitaja tai –koordinaattori yhdessä lääkärin kanssa laativat potilaalle yksilöllisen kuntoutus- ja palvelusuunnitelman.



Kuva 7 Kaaviokuva muistipotilaan hoitoketjusta. * Otettavat laboratoriotutkimukset: PVKT, B12-TC2, Folaatti, K, Na, Krea, ALAT, Gluk, lipidit, TSH, T4V, La, Ca-ioni ja EKG.

11 POHDINTA

Alzheimerin tauti tulee lisääntymään väestön ikääntyessä. Työikäisillä Alzheimerin tauti huomataan usein tehokkaammin kuin iäkkäillä. Tämä voi johtua kansanomaisesta käsityksestä, että vanhuuteen kuuluisi jonkinasteinen ”höpertyminen” ja unohtelu – ja alkava muistiongelma saatetaankin laittaa vain iän piikkiin. Toisaalta työikäisillä on usein parempi tukiverkosto. Alkavat muistiongelmat voi tulla esiin töissä tai ne voi huomata puoliso. Iäkkään yksin asuvan vanhuksen oireita ei välttämättä ole kukaan aluksi huomaamassa, eikä vanhus välttämättä itsekään niitä havaitse.

Erityisesti terveyskeskustyöskentelyssä tulisikin kiinnittää huomiota iäkkäiden potilaiden muun hoidon ohella mahdollisiin muistioireisiin. Lisäksi tulisi ottaa vakavasti potilaan itse ilmi tuomat huolet muistista. Muistikysely ja MMSE ovat melko nopeasti suoritettavia ja oikein suoritettuina ne antavat hyvin viitettä mahdollisista muistin tai kognition ongelmista. Lisäksi voidaan mahdollisuuksien mukaan hankkia lisää anamnestista tietoa potilaan lähiomaisilta, kuten puolisolta tai lapsilta.

Varhain alkavan Alzheimerin taudin taustalla on usein vahva perinnöllisyysrasite. Jos suvussa esiintyy kolme tai enemmän dementiaa sairastavaa henkilöä, Alzheimerin taudin riski on huomattavasti suurempi. Tästä johtuen muistioireisen potilaan sukuanamneesia olisi hyvä tarkentaa. Vaikka suvussa ei olisi tiedossa dementiaa, se ei kuitenkaan poista perinnöllisen Alzheimerin taudin riskiä. Yleisesti ottaen Apolipoproteiini E:n mutaatiot ovat taustalla jopa 40 prosentissa tautitapauksista. Sen tarkkaa osuutta perinnöllisistä Alzheimerin taudeista ei kuitenkaan tunneta.

Alzheimerin taudin ennaltaehkäisy väestötasolla on haastavaa, sillä mitään spesifiä ennaltaehkäisyä ei ole. Taudin puhkeamista voi kuitenkin nykytutkimuksen valossa mahdollisesti ennaltaehkäistä yleisesti terveellisillä elämäntavoilla, kuten liikunnalla, kohtuullisella alkoholin käytöllä sekä aivojen monipuolisella käytöllä. Käytännössä aivojen monipuolinen käyttö tarkoittaa pitkälle kouluttautumista ja aivojen aktiivista käyttöä, esimerkiksi ylläpitämällä sosiaalisia suhteita ja suorittamalla mieltä vaativia tehtäviä.

12 LINKKEJÄ

MMSE-testi

<http://www.muistiasiantuntijat.fi/media-files/testit/MMSE.pdf>

13 LÄHDELUETTELO

1. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H. *Muistisairaudet*. 1st ed. Kustannus Oy Duodecim; 2010.
2. Koivisto K, Reinikainen KJ, Hanninen T, et al. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern finland. *Neurology*. 1995;45(4):741-747.
3. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: A population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(3):148-154.
4. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM studies. EURODEM incidence research group. *Neurology*. 1999;53(9):1992-1997.
5. Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly--an update. *J Alzheimer's Dis*. 2006;9(3 Suppl):61-70.
6. Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in england and wales. neuropathology group of the medical research council cognitive function and ageing study (MRC CFAS). *Lancet*. 2001;357(9251):169-175.
7. Jellinger K, Danielczyk W, Fischer P, Gabriel E. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly. *J Neurol Sci*. 1990;95(3):239-258.
8. Niinistö L, Verkkoniemi A, Sulkava R. **Vantaan vanhimmat : tutkimus vantaan kaupungin yli 85-vuotiaiden toimintakyvystä, palveluiden tarpeesta ja sairauksista**. . 1996.
9. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: Ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1447-1455.

10. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment ? beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240-246.
11. Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to alzheimer disease with different lengths of follow-up: A systematic review. *Medicine*. 2014;93(27):e150.
12. Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: An 11C-PIB PET study. *Neurology*. 2009;73(10):754-760.
13. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand*. 2003(Supplementum. 179):47-51.
14. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia mutation database. <http://www.molgen.vib-ua.be/ADMutations/>. Updated 20152015.
15. Lannfelt L. Genetics of alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1996(Supplementum. 168):25-27.
16. Bothwell M, Giniger E. Alzheimer's disease: Neurodevelopment converges with neurodegeneration. *Cell*. 2000;102(3):271-273.
17. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *European Journal of Neurology*. 2007;14(1):e1-26.
18. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: A comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;69(5):630-635.

19. Bouras C, Hof PR, Giannakopoulos P, Michel JP, Morrison JH. Regional distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of elderly patients: A quantitative evaluation of a one-year autopsy population from a geriatric hospital. *Cerebral Cortex*. 1994;4(2):138-150.
20. Braak H, Del Tredici K. Where, when, and in what form does sporadic alzheimer's disease begin? *Curr Opin Neurol*. 2012;25(6):708-714.
21. Kotzbauer PT, Trojanowsk JQ, Lee VM. Lewy body pathology in alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2001;17(2):225-232.
22. Wenk GL. Neuropathologic changes in alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 9):7-10.
23. Kim D, Tsai L. Bridging physiology and pathology in AD. *Cell*. 2009;137(6):997-1000.
24. Lim YY, Ellis KA, Harrington K, et al. Cognitive consequences of high abeta amyloid in mild cognitive impairment and healthy older adults: Implications for early detection of alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2013;27(3):322-332.
25. Hardy J. The amyloid hypothesis for alzheimer's disease: A critical reappraisal. *J Neurochem*. 2009;110(4):1129-1134.
26. Iadecola C. Cerebrovascular effects of amyloid-beta peptides: Mechanisms and implications for alzheimer's dementia. *Cellular & Molecular Neurobiology*. 2003;23(4-5):681-689.
27. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology*. 2004;62(11):1984-1989.
28. Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol*. 2003;70(1):1-32.
29. Brion JP. Neurofibrillary tangles and alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 1998;40(3):130-140.

30. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006;112(4):389-404.
31. Braak H, Braak E. Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging.* 1995;16(3):271-278.
32. Peters R, Beckett N. Hypertension, dementia, and antihypertensive treatment: Implications for the very elderly. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(4):277-282.
33. Kivipelto M, Solomon A. Alzheimer's disease - the ways of prevention. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(1):89S-94S.
34. Feart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA.* 2009;302(6):638-648.
35. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):170-176.
36. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: A systematic review. *Age & Ageing.* 2008;37(5):505-512.
37. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2009;11(2):111-128.
38. Pirttilä T, Strandberg T, Vanhanen H, Erkinjuntti T. Voidaanko muistin heikentymistä ehkäistä? *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning.* 2004;59(11):1133-1138.
39. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and alzheimer disease meta analysis consortium. *JAMA.* 1997;278(16):1349-1356.

40. Hamalainen A, Grau-Olivares M, Tervo S, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with increased atrophy in progressive mild cognitive impairment: A voxel-based morphometric study. *Neurodegenerative Diseases*. 2008;5(3-4):186-189.
41. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): A double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology*. 2008;7(8):683-689.
42. Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile alzheimer disease. *Hum Mol Genet*. 1998;7(1):43-51.
43. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al. Genetic linkage evidence for a familial alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*. 1992;258(5082):668-671.
44. Mullan M, Crawford F, Axelman K, et al. A pathogenic mutation for probable alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet*. 1992;1(5):345-347.
45. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in europe: A collaborative study of population-based cohorts. neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.
46. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-706.
47. Finckh U, Kuschel C, Anagnostouli M, et al. Novel mutations and repeated findings of mutations in familial alzheimer disease. *Neurogenetics*. 2005;6(2):85-89.
48. Raux G, Guyant-Marechal L, Martin C, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset alzheimer's disease: An update. *J Med Genet*. 2005;42(10):793-795.

49. Dumanchin C, Tournier I, Martin C, et al. Biological effects of four PSEN1 gene mutations causing alzheimer disease with spastic paraparesis and cotton wool plaques. *Hum Mutat.* 2006;27(10):1063.
50. Ryan NS, Biessels G, Kim L, et al. Genetic determinants of white matter hyperintensities and amyloid angiopathy in familial alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2015;36(12):3140-3151.
51. Breslow JL, Zannis VI, SanGiacomo TR, Third JL, Tracy T, Glueck CJ. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. *J Lipid Res.* 1982;23(8):1224-1235.
52. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261(5123):921-923.
53. Raber J, Huang Y, Ashford JW. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging.* 2004;25(5):641-650.
54. Pulliainen V, Kuikka P, Salo J, Viramo P, Erkinjuntti T. Omaiset mukaan muistihäiriöpotilaan tutkimukseen. *Modern medical practice.* 2001(1):46-50.
55. Pulliainen V, Hänninen T, Hokkanen L, et al. Muistihäiriöiden seulonta : Suomalaiset normit CERAD-tehtäväsarjalle. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning.* 2007;62(12):1235-1241.
56. Hänninen T, Pulliainen V, Sotaniemi M, et al. Muistisairauksien tiedonkäsittelymuutosten varhainen toteaminen uudistetulla CERAD-tehtäväsarjalla. *Duodecim.* 2010;126(17):2013-2021.
57. Pulliainen V, Hänninen T, Kuikka P, Erkinjuntti T. Ikääntyvien aivojen terveys ja sairaus tietoyhteiskunnassa. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning.* 2006;61(27-31):2961-2966.
58. Kuikka P, Pulliainen V, Salo J, Erkinjuntti T. Muistihäiriösairauksien alkuvaiheessa tarvitaan toiminnanohjauksen osa-alueiden tuntemusta. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning.* 2007;62(44):4097-4102.

59. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198.
60. Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43(11):2412-2414.
61. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global deterioration scale (GDS). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):661-663.
62. Reisberg B. Global measures: Utility in defining and measuring treatment response in dementia. *International Psychogeriatrics.* 2007;19(3):421-456.
63. Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Staging the severity of dementia: Comparison of clinical (CDR, DSM-III-R), functional (ADL, IADL) and cognitive (MMSE) scales. *Acta Neurol Scand.* 1994;90(4):293-298.
64. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry.* 1982;140:566-572.
65. Lönnroos E, Kautiainen H, Karhu K, Karppi P. Mitä löytyy etsittäessä potentiaalisesti parannettavissa olevia muistihäiriön syitä. *Suomen lääkäri - Finlands läkartidning.* 2004;59(1-2):19-22.
66. Mäntylä R, Erkinjuntti T, Raininko R, Ylikoski R, Salonen O. Ikääntyvän ihmisen valkea aivoaine magneettikuvassa. *Duodecim.* 2000;116(10):1059-1069.
67. Partanen K, Laakso M, Erkinjuntti T, Soininen H. Varhaisen dementian kuvantamisdiagnostiikka. *Duodecim.* 2000;116(10):1049-1058.
68. Galluzzi S, Talassi E, Belussi M, et al. Multi-center comparison of medial temporal atrophy in patients with alzheimer's disease--data from the ICTUS study. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders.* 2008;26(4):314-322.

69. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen PJ, et al. Hippocampal volumes in alzheimer's disease, parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology*. 1996;46(3):678-681.
70. Koeppe RA, Gilman S, Joshi A, et al. 11C-DTBZ and 18F-FDG PET measures in differentiating dementias. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46(6):936-944.
71. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med*. 2000;41(11):1920-1928.
72. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: Operating characteristics of PET--a meta-analysis. *Radiology*. 2004;231(1):73-80.
73. Jagust W, Thisted R, Devous MDS, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of alzheimer's disease: A clinical-pathologic study. *Neurology*. 2001;56(7):950-956.
74. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004;12(6):554-570.
75. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*. 2007;6(8):734-746.
76. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in europe: A collaborative study of population-based cohorts. neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
77. Alzheimerinfo - käytösoireet lisääntyvät alzheimerin taudin edetessä.
78. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009;338. doi: 10.1136/bmj.b158.
79. Sulkava R, Viramo P, Eloniemi-Sulkava U, eds. *Dementoiviin sairauksiin liittyvät käytösoireet*. Helsinki : Suomen dementiahoitoyhdistys ; 2006.

80. Cardarelli R, Kertesz A, Knebl JA. Frontotemporal dementia: A review for primary care physicians. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1372-1377.
81. Viramo P. Työikäisen muistivaikeuden syy on selvitettävä. *Työterveyslääkäri*. 2006;24(3):37-40.
82. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurology*. 2005;4(11):771-780.
83. McKeith I. Dementia with lewy bodies. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2004;6(3):333-341.
84. Oinas Mea. Lewy kappale -dementia. *Duodecim*. 1998;114(15):1476-1483.
85. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-376.
86. Emre M. Dementia associated with parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2003;2(4):229-237.
87. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*. 2003;2(2):89-98.
88. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000;59:23-30.
89. Alhainen K. Alzheimer-lääkkeiden vaikutusmekanismit. *Duodecim*. 2003;119(20):1959-1966.
90. Pirttilä T, Aejmelaeus R, Alhainen K, et al. Alzheimerin taudin diagnostiikka ja lääkehoito : Käypä hoito -suositus. *Duodecim*. 2006;122(12):1532-1544.
91. Keränen T. Alzheimerin taudin lääkkeiden farmakologiaa. *Suomen lääkärilehti - Finlands läkartidning*. 2005;60(15):1683-1684.
92. Rosenvall A. **Muistisairauslääkkeiden interaktiot.**
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=nix01584&suositusid=hoi50044>. Updated 2010.
Accessed 05/27, 2010.

93. Cohen-Mansfield J, Libin A, Marx MS. Nonpharmacological treatment of agitation: A controlled trial of systematic individualized intervention. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(8):908-916.
94. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;14(3):191-210.
95. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in alzheimer disease: Efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: The DIADS. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):737-746.
96. Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4)(4):CD003944.
97. Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: The 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1317-1324.
98. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294(15):1934-1943.
99. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): Long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*. 2009;8(2):151-157.
100. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):134-143.
101. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. risperidone study group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):107-115.

102. Löppönen M. Muistipotilaan ajoterveyden arviointi terveyskeskuksessa. *Suomen lääkäri - Finlands läkartidning*. 2014;69(39):2463-2466.